

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JULIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS**  
*campus de Jaboticabal*

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO COM O  
ANTIOXIDANTE N-ACETILCISTEÍNA.**

**André Luiz Baptista Galvão**

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Janeiro de 2010

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JULIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS**  
*campus de Jaboticabal*

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO COM O  
ANTIOXIDANTE N-ACETILCISTEÍNA.**

**André Luiz Baptista Galvão**

Orientadora: Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, *campus* de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (área de concentração em Clínica Médica Veterinária).

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Janeiro de 2010

## DADOS CURRICULARES DO AUTOR

**ANDRÉ LUIZ BAPTISTA GALVÃO** – nascido em Bauru – SP, aos 13 de janeiro do ano de 1982, filho de Paulo Roberto Galvão e Marihyte Baptista Galvão. Em março de 2005, graduou-se em Medicina Veterinária na Universidade Para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal (UNIDERP) em Campo Grande - MS. Nos anos de 2006 e 2007 participou do programa de aprimoramento em Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”– *campus* de Jaboticabal – SP. Em março de 2008, ingressou no Curso de Mestrado – área de Clínica Médica – do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”– *campus* de Jaboticabal – SP.

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!  
não é motivo para não querê-las.  
Que tristes os caminhos, se não fora  
a mágica presença das estrelas!”*

*(Mário Quintana)*

***Dedicatória***

*Aos cães que de participaram deste estudo, por eles e para eles.*

*"Em meu pensamento, a vida de um animal não é  
menos importante  
que a vida de um ser humano."*

*(Mahatma Gandhi)*

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão do auxílio à pesquisa **CNPQ Nº. Processo 474017/2008-7**, sem o qual não seria possível a realização deste estudo;

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária – Clínica Médica da FCAV/Unesp Jabotibacal pela concessão da bolsa de Mestrado;

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Marileda Bonafim Carvalho, não só pela oportunidade oferecida e orientação na residência e mestrado, mas também pela paciência, atenção dedicada e principalmente pelos conhecimentos inigualáveis transmitidos, durante todo este período;

Aos profissionais do Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária da FCAV/Unesp Jaboticabal, Leandro Zuccolotto Crivelenti, Alexandre Martini de Brum, Marcy Lancia e Amanda Cristiane Ondani pela amizade, apoio e conhecimentos passados;

Ao Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana e a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Luciane Helena Gargaglioni Batalhão pelas sugestões na banca de qualificação;

Ao Prof. Dr. Gener Tadeu Pereira, pela colaboração e orientação na realização das análises estatísticas;

Aos funcionários Eugênio de Campos Filho, Matheus A. S. Nogueira, as pós-graduandas Andressa Nogueira, Letícia Anai e a aprimoranda Alessandra Sumimoto pela presteza na realização dos exames laboratoriais;

As funcionárias do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - FCAV/Unesp Jaboticabal, Shizuko Ota e Marilde Nascimento Matos Bento sempre dispostas a colaborar no que fosse preciso;

À funcionária Maria Luísa Alves de Oliveira da Supervisão do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” – FCAV/Unesp Jaboticabal, pela paciência, disposição e ensinamento em relação as compras e prestações de contas deste estudo;

Aos funcionários do Serviço de Enfermagem de Pequenos Animais do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” - FCAV/Unesp Jaboticabal, Carlos Roberto Januário, Anésia Alves de Oliveira, Maria Cacilda Bazei e Márcia Aparecida Simoni que estavam sempre dispostos a colaborar;

Aos residentes, e todos os funcionários da recepção do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” – FCAV/Unesp Jaboticabal, pela colaboração na prestação disposta de seus serviços.

## AGRADECIMENTOS

*“A amizade é um amor que nunca morre.”*

*(Mário Quintana)*

À Deus, a São Bento, a São Jorge por terem me auxiliado em todos os momentos, transmitindo-me paciência, saúde, força e sabedoria para vencer os obstáculos, e pelas bênçãos recebidas durante esta jornada;

Aos meus pais, que sempre me incentivaram, apoiaram e auxiliaram durante esta jornada de estudos;

As minhas tias Fátima Baptista D’Alkimin, Fátima Cibele Galvão, Neide Galvão, Deise Galvão, pelo carinho, paciência, apoio durante esses anos de estudo;

Em especial a minha avó Marihyte Dias Pedrozo e ao meu avô Álvaro Baptista Pedrozo *in memoriam*, pelo exemplo de dignidade e caráter, exemplo moral, exemplos estes que levarei eternamente, o meu muito obrigado;

Aos colegas de República do “Antro do HV”, Daniel Paulino Junior, Roberto Thiesen, Luis Guilherme de Oliveira, Leandro Zaine, Alexandre Pinto Ribeiro, Marcus Feliciano, Guido Masson, Pedro Paulo Maia Teixeira, Márcio Bandarra, André Escobar, Miguel Silva, Evandro Zachee, João Paulo da Exaltação Pascon e Aparecida Catarina Quitino pelo apoio, pela amizade, paciência, ensinamentos de experiência de vida transmitidos, o meu muito obrigado;

Em especial aos amigos Thiago Pavan, Luciana Sfrizo, Karina Ferreira Duarte, Giuliana D’Angelo, Luciano da Conceição, Luciano Andrade, Ana Beatriz

Castelão, Rafaella Matosinho, Cintia Torales de Lima, Paulo Esteves Estrada, Arnóbio de Oliveira Filho, Mildre Loraine Pinto, Elzilene Lega, Juliana Borges e Rodrigo Prevedello Franco pela amizade e apoio incondicional, vocês são como verdadeiros irmãos, nossa amizade ficará sempre guardada em meu coração;

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Mary Marcondes, a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Flávia de Rezende Eugêno, a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Alda Isabel Souza, Prof. Dr. Fabiano Oliveira Frazílio, Prof. Dr. Olímpio Cristóstomo Ribeiro *in memoriam* e a Prof<sup>a</sup>. Ana Maria Borges Lemos meus primeiros orientadores, muito obrigado pelos conhecimentos transmitidos, carinho, atenção, dedicação, incentivo, apoio e amizade, que mesmo distantes sempre estavam dispostas a auxiliarem no que fosse necessário;

A todos os funcionários e educadores físicos da Academia Saúde Total, Marlon, Michele, Rafaela, Wellington, Junior, Carlos e César, pela paciência, amizade e apoio, afinal na academia sempre foi o local onde o estresse acabava por completo.

*“Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando... Porque, embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive, já morreu...”*

*(Luiz Fernando Veríssimo)*

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
RESUMO .....	xviii
ABSTRACT .....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	23
3. MATERIAL E MÉTODO .....	33
3.1. Laboratórios .....	33
3.2. Animais .....	33
3.2.1. Avaliação preliminar e constituição dos grupos .....	34
3.3. Protocolo experimental .....	35
3.4. Metodologia das avaliações .....	36
3.4.1. Considerações gerais sobre a obtenção e o preparo de amostras .....	36
3.4.2. Análises laboratoriais .....	37
3.4.3. Provas de função renal .....	39
3.4.4. Exames físicos específicos .....	40
3.5. Delineamento experimental e análise estatística dos resultados .....	41
4. RESULTADOS .....	42
4.1. Parte 1 – Função renal e aspectos clínicos relacionados ....	42
4.2. Parte 2 – Parâmetros hematológicos .....	52
4.3. Parte 3 – Perfil hepático de eletrolítico .....	58
5. DISCUSSÃO .....	65
6. CONCLUSÃO.....	76
7. REFERÊNCIAS.....	78

<b>ANEXO 1</b> .....	92
<b>ANEXO 2</b> .....	93

**LISTA DE ABREVIATURAS**

Ccr	<i>clereance</i> de creatinina
C-CKD	control chronic kidney disease
CHGM	concentração de hemoglobina globular médio
DNA	ácido desoxirribonucléico
DRC	doença renal crônica
DRC-C	grupo de cães com doença renal crônica - controle
DRC-T	grupo de cães com doença renal crônica - tratados
DU	densidade urinária
GPNUV	grupo de pesquisa em nefrologia e urologia veterinária
EFK	excreção fracionada de potássio
EFNa	excreção fracionada de sódio
EFP	excreção fracionada de fósforo
ERMO	espécies reativas do metabolismo do oxigênio
H-C	health control group
Hg	hemoglobina
He	hemácia
H-T	health treated group
Ht	hematócrito
IRC	insuficiência renal crônica
IRIS	international renal interest society
Le	leucócitos
Li	linfócitos
N-C	grupo de cães normais controle
N-T	grupo de cães normais tratados
NAC	N-acetilcisteína
NADPH	nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
Ns	neutrófilos segmentados
PAS	pressão arterial sistólica
p.c.	peso corporal
Plaq.	plaquetas

SAlb	concentração sérica de albumina
SALT	concentração sérica de alanina aminotransferase sérica
SBP	systolic blood pressure
SCai	concentração sérica de cálcio ionizado
SCat	concentração sérica de cálcio total
Scr	concentração sérica de creatinina
SFA	concentração sérica de fosfatase alcalina
SK	concentração sérica de potássio
SNa	concentração sérica de sódio
SNUV	serviço de nefrologia e urologia veterinária
SP	concentração sérica de fósforo
SPt	concentração sérica de proteína total
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
Sureia	concentração sérica de ureia
T	tempo
T-CKD	treated chronic kidney disease
TFG	taxa de filtração glomerular
U-P/C	razão proteína/creatinina urinária
VGM	volume globular médio
VO	via oral
Vu	volume urinário

## LISTA DE TABELAS

		<b>Página</b>
Tabela 1	Função renal – avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	45
Tabela 2	Função renal – avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	46
Tabela 3	Peso corporal (peso) e pressão arterial sistólica (PAS) - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	50
Tabela 4	Peso corporal (peso) e pressão arterial sistólica (PAS) - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	50
Tabela 5	Parâmetros hematológicos - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença	

	renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	54
Tabela 6	Parâmetros hematológicos - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA, $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	55
Tabela 7	Perfil hepático e eletrolítico - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	61
Tabela 8	Perfil hepático e eletrolítico - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína. Média $\pm$ desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp-Jaboticabal, 2010.	62

**LISTA DE FIGURAS**

- |          |   | <b>Página</b> |
|----------|---|---------------|
| Figura 1 | Função renal em cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. Unesp-Jaboticabal, 2010.   | 47            |
| Figura 2 | Função renal em cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. U-P/C = razão proteína/creatinina urinária. Unesp-Jaboticabal, 2010. | 48            |
| Figura 3 | Pressão arterial sistólica de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4).O gráfico em posição posterior indica a média geral do grupo N-T. Unesp-Jaboticabal, 2010.   | 51            |

- Figura 4 Parâmetros eritrocitários e plaquetas de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo Unesp-Jaboticabal, 2010. 56
- Figura 5 Número de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais. A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo Unesp-Jaboticabal, 2010. 57
- Figura 6 Representação gráfica das curvas de teste de fragilidade osmótica de eritrócitos. Os símbolos indicam as médias  $\pm$  desvio padrão referentes às avaliações basais de cães normais controle (N-C; n=4); cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica (DRC, n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). Unesp Jaboticabal, 2010 58
- Figura 7 Perfil hepático de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais. A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo Unesp-Jaboticabal, 2010. 63
- Figura 8 Perfil eletrolítico de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V. O. b.i.d. durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45, 60 dias em cães normais. A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo Unesp-Jaboticabal, 2010. 64

## AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO COM O ANTIOXIDANTE N-ACETILCISTEÍNA

**RESUMO** - O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos da n-acetilcisteína (NAC) na função renal, na pressão arterial, no perfil hematológico, hepático e eletrolítico em cães saudáveis e com doença renal crônica. Quatro grupos de cães foram avaliados, grupo normal controle (N-C), grupo normal tratado (N-T), grupo doente renal crônico controle (DRC-C) e grupo doente renal crônico tratado (DRC-T). Os grupos N-T e DRC-T foram submetidos ao tratamento com NAC (VO) na dose de 10mg/kg b.i.d, durante 60 dias. Nos grupos N-C e DRC-C não foi realizado qualquer tipo de tratamento. Hemograma, perfil renal, hepático, eletrolítico e pressão arterial sistólica (PAS) foram avaliados previamente, 15, 30, 45 e 60 dias após o tratamento com NAC. A NAC não exerceu qualquer efeito sobre a PAS e o perfil hepático, em nenhum dos grupos estudados ( $p > 0,05$ ). A concentração sérica de uréia e de creatinina do grupo DRC-C ( $93,42 \pm 17,28$ ;  $2,52 \pm 0,23$ mg/dL), foi significativamente maior, em relação ao N-C ( $20,44 \pm 3,43$ ;  $0,87 \pm 0,14$ mg/dL) e N-T ( $30,97 \pm 1,05$ ;  $1,09 \pm 0,05$ mg/dL) ( $p < 0,05$ ). O *clereance* creatinina do grupo DRC-C ( $1,13 \pm 0,07$ mL/min/kg) foi significativamente menor, relativamente ao N-C ( $2,29 \pm 0,13$ mL/min/kg) ( $p < 0,05$ ). O grupo DRC-T apresentou valor de excreção fracionada de sódio ( $1,19 \pm 0,29\%$ ) significativamente maior, comparativamente aos grupos N-C ( $0,25 \pm 0,03\%$ ) e N-T ( $0,30 \pm 0,08\%$ ) ( $p < 0,05$ ). A contagem de hemácias no grupo N-T ( $7,05 \pm 0,48 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) foi significativamente superior, em relação ao grupo DRC-C ( $5,50 \pm 0,11 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) ( $p < 0,05$ ). O grupo N-T apresentou hematócrito ( $49,44 \pm 3,13\%$ ) superior ao grupo DRC-C ( $38,73 \pm 1,02\%$ ) e DRC-T ( $43,46 \pm 1,42\%$ ) ( $p < 0,05$ ). A concentração sérica de sódio no grupo N-T ( $149 \pm 4,99$ mg/dL) foi superior, em relação ao N-C ( $141 \pm 1,32$ mg/dL) ( $p < 0,05$ ). Conclui-se que o tratamento com NAC aumenta a como a contagem de hemácias e a percentagem de hematócrito em cães saudáveis.

**Palavras-chave:** azotemia, insuficiência renal crônica, uremia

## **CLINICAL AND LABORATORIAL EVALUATION OF DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED WITH THE ANTIOXIDANT N-ACETYLCYSTEINE**

**ABSTRACT** - The present study aimed to evaluate the effects of n-acetylcysteine in dogs with chronic kidney disease. To this end, the animals were divided in four groups: healthy control group (H-C), healthy treated group (H-T), control chronic kidney disease (C-CKD), and treated chronic kidney disease (T-CKD). H-T and T-CKD groups received 10mg/kg of NAC, PO, q 12h, during 60 days. H-C and T-CKD did not receive any treatment. Cell blood count, kidney, hepatic, and electrolytic profile, and systolic blood pressure (SBP) were evaluated previously, 15, 30, 45, and 60 days after treatment with NAC. NAC did not exert any effect on SBP and hepatic profile, in any studied group ( $P > 0.05$ ). Serum Urea and creatinine values in the group C-CKD ( $93.42 \pm 17.28$ ;  $2.52 \pm 0.23$ mg/dL) was significantly higher, in comparison to H-C ( $20.44 \pm 3.43$ ;  $0.87 \pm 0.14$ mg/dL) and H-T ( $30.97 \pm 1.05$ ;  $1.09 \pm 0.05$ mg/dL) ( $P < 0.05$ ). Average creatinine clearance of C-CKD group ( $1.13 \pm 0.07$  mL/min./kg) was significantly lower than H-C group ( $2.29 \pm 0.13$  mL/min./kg) ( $P < 0.05$ ). Excretion fraction of sodium was significantly higher in group T-CKD ( $1.19 \pm 0.29\%$ ), than in H-C ( $0.25 \pm 0.03\%$ ) and H-T ( $0.30 \pm 0.08\%$ ) groups ( $P < 0.05$ ). Erythrocytes count in the H-T ( $7.05 \pm 0.48 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) increased significantly in comparison to C-CKD ( $5.50 \pm 0.11 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) ( $P < 0.05$ ). Average hematocrit values changed significantly in the H-T group ( $49.44 \pm 3.13\%$ ), when compared to C-CKD ( $38.73 \pm 1.02\%$ ) and T-CKD ( $43.46 \pm 1.42\%$ ) groups ( $P < 0.05$ ). Serum sodium concentration in the group H-T ( $149 \pm 4.99$ mg/dL) increased significantly, when compared to H-C ( $141 \pm 1.32$ mg/dL) ( $P < 0.05$ ). It is concluded that NAC treatment increases erythrocytes count and hematocrit of healthy dogs.

**Key-words:** azotemia, renal failure, uremia

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema urinário é de grande importância para diferentes funções orgânicas. O rim é um órgão importante para manutenção da homeostase, que regula os volumes do líquido extracelular e do sangue, a pressão arterial sistêmica, a produção de eritrócitos, a excreção de catabólitos nitrogenados, o equilíbrio de eletrólitos e o equilíbrio ácido-base (POLZIN et al., 2000).

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, que podem evoluir progressivamente para uremia, insuficiência renal crônica (IRC) e falência renal (POLZIN et al., 2000). Após a instalação inicial da lesão renal, ocorrem mudanças estruturais e funcionais adaptativas dos néfrons remanescentes, na tentativa de manter a homeostase, principalmente quanto à regulação do volume e da composição do líquido corporal extracelular. Eventualmente, essas mudanças adaptativas tornam-se excessivas ou maléficas, favorecendo, ainda mais, o desenvolvimento de injúria dos néfrons (POLZIN et al., 2005; SHIMIZU, 2005). A mudança adaptativa consiste no aumento do volume de filtração glomerular e do aporte sanguíneo dos néfrons remanescentes, com consequente hipertrofia e hipertensão glomerular, na tentativa de manter a taxa de filtração glomerular (TFG), e atenuar a diminuição do *clearance* de creatinina, deste modo exacerba-se a agressão hemodinâmica ao glomérulo. Como

consequência, estabelece-se um ciclo vicioso que leva, ao final do processo, à completa destruição do parênquima renal (SHIMIZU, 2005).

Doença renal adquirida ou as formas de origem congênita, hereditária ou familiar, evoluem para IRC em animais adultos jovens (RUBIN, 1997; POLZIN et al., 2000)

A incidência da DRC, na maioria das vezes é maior em animais mais velhos. Segundo POLZIN et al. (2000) o aumento gradual da disfunção renal compromete também a capacidade funcional de outros órgãos, resultando no aparecimento da síndrome urêmica. No decorrer da evolução da DRC, e na dependência do grau de comprometimento renal, observam-se comprometimentos de outros sistemas orgânicos tais como digestório (POLZIN et al., 2000), cardiovascular (ROSS, 1992), esquelético (FELDMAN, 1995), nervoso (POLZIN; OSBORNE, 1986) e hematopoético (SENIOR, 2001). As manifestações clínicas ocorrem isoladamente ou em conjunto (POLZIN et al., 2000).

Quando se analisa o mecanismo fisiopatológico básico dos transtornos renais, observa-se a existência de fatores que predisõem ao desequilíbrio oxidativo. O estresse oxidativo é definido como o acúmulo de espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO) que promovem danos às estruturas das biomoléculas de DNA, lipídios, carboidratos e proteínas, além de outros componentes celulares. Acredita-se que o estresse oxidativo seja um fator potencialmente importante na mortalidade dos pacientes com IRC e na mediação de muitas complicações, principalmente cardiovasculares e neurológicas. O estresse oxidativo está envolvido na patogênese da hipertensão arterial sistêmica, disfunção endotelial e inflamação (ZAFARULLAH et al., 2003; BERNABEU et al., 2004; SHIMIZU, 2005; SCOTT, 2008).

Na maioria das vezes, o paciente renal apresenta-se mal nutrido e com carência de vitaminas e minerais, o que diminui os mecanismos de defesa antioxidantes, favorecendo a instalação do estresse oxidativo renal, com a formação de ERMO (GALLE, 2001; SCOTT, 2008). Contra a ação potencialmente lesiva destas substâncias reativas, torna-se fundamental o controle minucioso de sua produção e consumo no meio intracelular, ou seja, do equilíbrio entre as

concentrações intra e extracelular. Isto pode ser feito pelos antioxidantes, que, removendo as substâncias reativas, as mantêm em concentrações baixas (LAURINDO, 2003; BERNABEU et al., 2004).

Os antioxidantes são os agentes responsáveis pela inibição e atenuação das lesões causadas pelas ERMO. Alguns, incluindo glutathione reduzida, superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e vitamina E, atuam como neutralizantes de ERMO antes que haja lesão. Enquanto outros como ácido ascórbico, glutathione-redutase e glutathione peroxidase, agem na reparação das lesões já ocorridas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; LAURINDO, 2003).

A N-acetilcisteína (NAC) é um antioxidante que tem sido empregado na proteção renal em modelos experimentais de insuficiência renal aguda isquêmica, em estudos da lesão renal aguda tóxica por contraste radiográfico em animais e humanos ou por outros fármacos nefrotóxicos em humanos e, também, na insuficiência renal crônica (DIMARI et al., 1997; TEPEL et al., 2000; CONESA et al., 2001; MAZZON et al., 2001; HEYMAN et al., 2003; VATTIMO et al., 2004, SHIMIZU, 2005; BUI, 2007). Este antioxidante é um aminoácido, tiol, agente mucolítico e precursor da L-cisteína e glutathione reduzida nas células. Trata-se de uma fonte de grupos sulfidril removedores de ERMO (LOCATELLI et al., 2003). Entretanto, o efeito deste antioxidante na doença renal crônica em cães não foi avaliado.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A redução da TFG na evolução da DRC em cães e gatos constitui um fator para a instalação do estresse oxidativo renal. Em condições normais é produzida uma variedade de ERMO dentro das células renais, como resultante do metabolismo aeróbico, porém, na vigência de DRC ocorre aumento das ERMO. Na DRC, caracteristicamente, ocorre hipertrofia e hipertensão glomerular dos néfrons remanescentes, o que pode, mesmo que temporariamente, manter a TFG. Este processo resulta em incremento da fosforilação oxidativa celular renal e aumento das ERMO potencialmente lesivas. Em adição, os sistemas de defesa antioxidantes dos doentes renais crônicos são relativamente deficientes (SCOTT, 2008). A ativação crônica de substâncias oxidativas, tal qual ocorre na uremia, atinge proporções patológicas, contribuindo para dano celular e tecidual sistêmico (LOCATELLI et al., 2003).

As ERMO de ação importante nos rins incluem o superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila, ácido hipocloroso, lipídios, peróxido nitrito, ácido peróxido nitroso e hidroperóxidos, entre outros. Estas substâncias são altamente reativas e, presentes em excesso, danificam lipídios, proteínas, DNA e carboidratos, e, determinando anormalidades funcionais e estruturais, causam necrose e apoptose celular. No parênquima renal as células glomerulares, células tubulares e os macrófagos são geradores potenciais de ERMO (GALLE, 2001; SCOTT, 2008).

A cadeia respiratória mitocondrial representa a fonte mais importante de oxidantes nos rins. A primeira substância reativa com o oxigênio, formada pelo organismo, é o superóxido. O sistema de enzimas NADPH-oxidase (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato – forma reduzida), encontrado nas membranas das células, reduz o oxigênio molecular a ânion superóxido, altamente instável, que logo a seguir é convertido a peróxido de hidrogênio pela enzima superóxido-dismutase. O peróxido de hidrogênio é, por sua vez, reduzido em água e oxigênio moleculares pela catalase ou glutathione peroxidase, a qual utiliza a glutathione como doador de hidrogênio. Entretanto, na presença de metais de transição (ferro ou cobre) ou no excesso de superóxido, o peróxido de hidrogênio é convertido ao radical hidroxila, sabidamente o radical mais citotóxico existente. Na presença do cloro, a mieloperoxidase oriunda dos neutrófilos, converte o peróxido de hidrogênio em ácido hipocloroso. Este é um composto poderoso capaz de oxidar muitas moléculas como lipídeos e outros constituintes intracelulares, particularmente proteínas de membrana do grupo dos tióis. O processo é conhecido como estresse clorinativo (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; LOCATELLI et al., 2003; SCOTT, 2008).

O óxido nítrico é um radical livre com efeito vasodilatador potente, conhecido também como fator relaxante derivado do endotélio vascular, é um gás lipofílico bastante instável, sendo que sua vida média em tecidos biológicos é de aproximadamente 1 a 5 segundos. Após este período, é metabolizado em nitrito e nitrato (LESSIO, 2004; SHIMZU, 2005). Sua síntese é iniciada a partir do substrato L-arginina, pela ação enzimática da óxido nítrico sintase. O óxido nítrico reage rapidamente com o oxigênio tanto na fase gasosa como em solução aquosa, formando o gás dióxido de nitrogênio (LESSIO, 2004). A forma induzível da enzima óxido nítrico sintase é ativada pela elevação de cálcio intracelular, citocinas e ou por agentes simples como a lipopolissacáride (LOCATELLI et al., 2003). Esta forma induzível da enzima óxido nítrico sintase é também sintetizada quando da ocorrência de um estímulo específico; em geral, um processo inflamatório, pois está presente em macrófagos, células da musculatura vascular, hepatócitos e células mesangiais (LOCATELLI et al., 2003; LESSIO, 2004). O

superóxido inativa o óxido nítrico, determinando sua deficiência funcional e a formação de produtos citotóxicos, como peróxido nítrico e ácido peróxido nítrico. O peróxido nítrico é um gatilho para a peroxidação lipídica, podendo causar danos ao DNA e nitração de proteínas (LOCATELLI et al. 2003). O ânion superóxido e a hidroxila são as ERMO que realmente possuem estrutura de radical livre, sendo as demais consideradas espécies intermediárias que, por meio de diversas reações, originam os radicais livres. Apesar de serem produtos menos reativos, podem produzir lesão celular através da peroxidação dos lipídeos das membranas mitocondriais, dos lisossomos e membrana plasmática, alterando não só sua estrutura como também sua fisiologia (SHIMIZU, 2005).

Animais com DRC têm, frequentemente, condições concorrentes que aumentam a geração das ERMO, tais como idade avançada, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e desordens sistêmicas diversas. A presença de fibrose intersticial no parênquima renal resulta em deficiência na atividade mitocondrial local, promovendo, assim, a geração das ERMO. A existência de anemia nestes pacientes exacerba o problema em razão da redução da ação antioxidante renal normalmente exercida pelos eritrócitos (SCOTT, 2008). O componente lipídico da membrana eritrocitária está também sujeito à agressão oxidativa. Os produtos da lipoperoxidação podem induzir estresse oxidativo intracelular e, se a defesa antioxidante estiver deficiente, ocorrerá hemólise (FERREIRA; MATUSUBARA, 1997).

O aumento do estresse oxidativo e a inflamação que ocorrem no paciente renal crônico têm sido associados à disfunção endotelial que contribui para o risco de doenças cardiovasculares, principalmente a hipertensão arterial sistêmica (LOCATELLI et al., 2003; ZAFARULLAH et al., 2003).

A hipertensão arterial sistêmica contribui significativamente para a morbidade cardiovascular e mortalidade dos pacientes renais crônicos. Está relacionada diretamente com o SRAA e também com a peroxidação lipídica. As substâncias reativas geram, nos vasos, inflamação, aderência de moléculas e depósito de proteínas na matriz extracelular, entre outros problemas (SHIMIZU, 2005). A disfunção endotelial vascular é caracterizada por alterações no

relaxamento vascular, por deficiência de óxido nítrico, que promove vasoconstrição e aderência de moléculas tais como VCAM-1, ICAM-1 e E-selectin. Estas moléculas servem como receptores de leucócitos circulantes nas artérias, que são atraídos por meio da transcrição nuclear de Kaapa B ( $\text{NF-}\kappa\beta$ ),  $\text{TNF-}\alpha$  e IL-1, estabelecendo assim o processo inflamatório e a hipertensão arterial (SCOTT, 2008).

A angiotensina II, em particular, é um fator importante para o estresse oxidativo renal, pois aumenta a produção de ERMO nas células glomerulares e tubulares. Ela também promove vasoconstrição da arteríola eferente, que reduz o fluxo sanguíneo e aumenta a filtração glomerular, contribuindo para o estresse oxidativo no néfron. Além disso, a constrição da arteríola eferente limita o fluxo sanguíneo dos capilares peritubulares, produzindo hipóxia tecidual e aumento da geração de ERMO (SCOTT, 2008).

A aldosterona também tem sido implicada como agente do estresse oxidativo renal, devido à sua participação no processo inflamatório, fibrose tecidual e esclerose nos rins (NISTALA et al., 2008).

Outro fator de risco importante para o estresse oxidativo renal é a proteinúria. A ativação crônica do SRAA também provoca proteinúria em decorrência de hipertensão capilar glomerular e aumento da permeabilidade, e por interferência na expressão de nefrina. Esta é uma proteína constituinte do diafragma das fendas inter-podais dos podócitos glomerulares. Por manter a integridade do diafragma das fendas, a nefrina limita a perda de proteínas pelo glomérulo. Quando sua expressão é alterada, ocorre a proteinúria. Proteínas presentes na urina são tóxicas para os túbulos e podem provocar inflamação tubulointersticial (SHIMIZU, 2005; SCOTT, 2008).

Os compostos oxidantes são altamente reativos e têm meia vida de alguns segundos. Portanto, sua determinação *in vivo* não é confiável. Em contraste, lipídeos, proteínas, carboidratos e ácidos nucléicos modificados pelos oxi-radicais, possuem meia vida de horas ou semanas, o que os torna marcadores ideais de estresse oxidativo. Estão inclusos nesta categoria o malondialdeído e o F2-

isoprostano, entre muitas outras substâncias denominadas reativas (LOCATELLI et al, 2003).

Bildik et al., (2004) demonstraram que as concentrações eritrocitárias de glutathione reduzida e as concentrações plasmáticas de marcadores de peroxidação lipídica, vitamina C, beta-caroteno, retinol e ceruloplasmina estavam diminuídas em cães com Leishmaniose visceral. Neste estudo, as concentrações plasmáticas de marcadores de peroxidação lipídica foram maiores nos animais infectados pelo parasita do que nos animais normais, sugerindo aumento da peroxidação lipídica no plasma dos animais infectados. Barros et al., (1999) avaliaram as concentrações plasmáticas de marcadores de peroxidação e vitamina C, e as concentrações eritrocitárias das enzimas glutathione-peroxidase, catalase, superóxido-dismutase e glicose-6-fosfato desidrogenase em cães da raça cocker spaniel inglês, com catarata. Foram detectados aumento nas concentrações plasmáticas de marcadores de peroxidação lipídica e diminuição das concentrações plasmáticas de vitamina C, indicando diminuição das defesas antioxidantes e aumento da peroxidação lipídica nesses animais.

Lustoza (2004) avaliou as concentrações plasmáticas de glutathione total, reduzida e oxidada, superóxido-dismutase e o marcador de peroxidação lipídica malondialdeído em cães saudáveis e com IRC e constatou ausência de diferença nas concentrações eritrocitárias da glutathione total e glutathione reduzida entre os grupos. Porém, houve aumento considerável nos valores das concentrações eritrocitárias de glutathione oxidada e da atividade enzimática eritrocitária superóxido-dismutase em cães com IRC. Nestes animais, ainda, foram observadas concentrações plasmáticas maiores do marcador de peroxidação lipídica; desse modo, os resultados obtidos sugerem aumento do estresse oxidativo renal nos cães com IRC.

Frente à ação potencialmente lesiva das ERMO, o controle minucioso de sua produção e consumo dentro das células é de importância vital. Isso é possível graças à ação dos antioxidantes que, removendo substâncias reativas, as mantém em concentrações baixas (SHIMIZU, 2005).

Os antioxidantes podem ser enzimáticos (glutathione, superóxido dismutase, catalase), ou não enzimáticos, como os flavonóides e as vitaminas C e E. O primeiro antioxidante endógeno que atua na defesa celular é o tiol (componente sulfidril), tal como a glutathione, sendo que a glutathione é o mais importante antioxidante endógeno, que na forma reduzida, glutathione peroxidase, age com os radicais, formando glutathione oxidada e água. A glutathione peroxidase atua tanto sobre os peróxidos lipídicos como sobre a água oxigenada, reduzindo-os na presença de glutathione (fornecedora de hidrogênio). A degradação de peróxido de hidrogênio é um passo importantíssimo, pois é a partir desta espécie que se origina o radical hidroxila, iniciador da peroxidação lipídica. No estresse oxidativo ocorre redução da atividade do sistema da glutathione. A atividade da glutathione peroxidase é criticamente dependente de selênio, em cuja presença ocorre a transcrição regular do RNA mensageiro para formação da glutathione peroxidase. Dietas deficientes em selênio prejudicam a expressão do RNA mensageiro para formação daquela enzima; adicionalmente, a deficiência de selênio promove aumento da degradação de vitamina E (NATH; SALAHUDEEN, 1990; KNUDSEN et al., 1996; LOCATELLI et al., 2003; ZAFARULLAH et al., 2003; LUCIAK, 2004).

Existem duas vias de aparecimento de mais radicais livres. Uma delas é o caminho dos hidroperóxidos, que resulta em produtos menores e mais estáveis, os aldeídos. O outro caminho é a via dos endoperóxidos, que resulta em malondialdeído e álcoois. O fenômeno da peroxidação de um ácido graxo poliinsaturado dá-se justamente devido à existência de várias insaturações em sua molécula; é na ligação dupla que o radical peróxido se insere, formando, então, um lipoperóxido. A vitamina E atua neste passo, reduzindo novamente os carbonos da ligação dupla. A presença desta vitamina bloqueia a transferência de elétrons de uma molécula para outra, amenizando uma série de danos e impedindo o início da propagação da peroxidação dos lipídicos. Esta pode ser iniciada pelo hidrogênio e peróxidos orgânicos, metabólitos celulares que são inativados pela glutathione peroxidase. Desse modo, a vitamina E atua como um protetor de membrana celular (LOCATELLI et al., 2003; SHIMIZU, 2005).

Estudos realizados por Nath e Salahudeen (1990), descrevem que ratos que foram submetidos a ablação renal, com restrição de vitamina E e selênio na dieta, apresentaram proteinúria mais intensa e aumento da pressão arterial. Experimentos realizados por Suliman et al., (2002) avaliaram as concentrações plasmáticas de glutathione em pacientes humanos renais crônicos com graus diferentes de anemia, sendo constatado que, quanto menor o hematócrito, maior a diminuição das concentrações de glutathione total no interior das hemácias, indicando a diminuição dos mecanismos antioxidantes de defesa em pacientes renais.

Uma alternativa em terapia antioxidante é a N-acetilcisteína. Trata-se de um tiol, agente mucolítico e precursor da L-cisteína e glutathione reduzida nas células, fonte de grupos sulfidril e removedores de ERMO (ZAFARULLAH et al., 2003). Sua indicação terapêutica, por muitos anos, ficou restrita à ação mucolítica e expectorante, bem como ao tratamento da intoxicação por paracetamol, tanto na medicina quanto na veterinária (PLUMB, 2005). A ação antioxidante da NAC deve-se à sua utilização como substrato para a síntese de glutathione peroxidase (cedendo a cisteína), um potente antioxidante, e ao átomo de hidrogênio presente no grupo tiol ou sulfidril (-SH), que atua como um elétron na neutralização de radicais livres (DIMARI et al., 1997).

A NAC é usada, atualmente, na terapia de diversas enfermidades na medicina e na medicina veterinária, tais como doenças bronquiais, complexo respiratório felino, neoplasias, em intoxicação por paracetamol, em hepatopatias, doenças cardiovasculares, síndrome da imunodeficiência felina, síndrome da imunodeficiência humana e na insuficiência renal crônica (TEPEL et al., 2000; ZAFARULLAH et al., 2003; GRACE, 2004; PLUMB, 2005; CHURCH, 2006).

A NAC pode ser administrada por via oral, via intravenosa ou via respiratória, mas a avaliação da sua biodisponibilidade é bastante difícil e de pouca utilidade, já que a mesma pode ser considerada um pró-fármaco da cistina, que é rapidamente convertido a cisteína e glutathione no fígado (VINCENZINI et al., 1988; FISHBANE, 2008).

O estresse oxidativo é o maior colaborador para a instalação de doenças, promovendo disfunção endotelial caracterizada por alteração na dilatação vascular e aumento de substâncias quimiotáticas, assim provoca a aderência de células inflamatórias e instalação do processo inflamatório vascular (ZAFARULLAH et al., 2003). A NAC pode melhorar a função endotelial e atenuar na resposta inflamatória vascular, antagonizando os efeitos da geração de substâncias reativas intracelulares pelo aumento da viabilidade de óxido nítrico que promove o relaxamento vascular, pela redução da aderência de leucócitos ao endotélio, que reduz o processo inflamatório, por atuar na inibição da ativação do NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  e da IL-1, bloqueando o aparecimento do VCAM-1 das células endoteliais, e por regular a atividade de expressão de inúmeros outros genes e inibindo a aderência de monócitos e leucócitos ao endotélio (ZAFARULLAH et al., 2003; SHIMIZU, 2005).

Bui (2007) estudou o papel da NAC, como agente protetor de membrana peritoneal na lesão provocada por solução de diálise hipertônica em ratos, constatando uma menor lesão de membrana no grupo tratado, como também uma menor concentração sérica e urinária de marcadores do estresse oxidativo, ações estas, provavelmente decorrentes de efeito protetor da NAC.

De acordo com Dimari et al.(1997) e Conesa et al. (2001), em experimentos realizados em ratos, a NAC protege os animais da insuficiência renal aguda isquêmica, devido às suas propriedades antioxidantes e interação com o óxido nítrico. Lessio (2005) realizou a avaliação da expressão da óxido nítrico sintase e da síntese de óxido nítrico em cultura de células da artéria renal de ratos tratados com ciclosporina A com ou sem NAC. Neste estudo, ficou demonstrado que a ciclosporina A inibe a produção de óxido nítrico nas culturas de células da artéria renal e que o efeito nefrotóxico da ciclosporina A estaria relacionada à vasoconstrição renal. A inibição da síntese de óxido nítrico causada pela ciclosporina A foi completamente revertida pela NAC, sugerindo que a NAC poderia ser usada na prevenção dos efeitos nefrotóxicos causados por este fármaco.

Em estudo realizado por Vattimo et al., (2004) foi avaliado o uso da NAC associada a hidratação na prevenção da insuficiência renal aguda induzida por contraste iodado em ratos. Foi observado que os ratos hidratados sem o NAC obtiveram um efeito nefroprotetor parcial, enquanto os ratos submetidos a hidratação e NAC apresentaram uma maior proteção renal. Os resultados obtidos sugerem que a associação entre a hidratação e NAC é uma terapia promissora para a prevenção da IRA por contrastes iodados em pacientes com lesão renal.

Mazzon et al. (2001) relataram ação nefroprotetora da NAC em ratos tratados com gentamicina. Os animais medicados previamente com NAC apresentaram valores menores de creatinina sérica e excreção fracionada de sódio e lítio, e aumento significativo do *clearance* de creatinina. Sua ação nefroprotetora também foi observada por Heyman et al. (2003) que estudaram a função da NAC na microcirculação renal em ratos, e obtiveram como resultado uma melhora na microcirculação, em decorrência da vasodilatação promovida pelo aumento da disponibilidade de prostaglandinas e do óxido nítrico pela ação da NAC.

De acordo com o experimento realizado por Shimizu (2005), o antioxidante NAC exerce efeito protetor sobre a filtração glomerular de ratos com IRC. Foram constatadas diminuição da aldosterona sérica, malondialdeído e proteinúria, e atenuação da progressão da IRC.

Embora as doenças renais crônicas sejam irreversíveis e progressivas, muitas tem curso relativamente longo e, não raramente, ocorrem óbitos mesmo antes dos cães atingirem o estado de falência renal. Tanto os óbitos precoces como a qualidade de vida do doente renal crônico continuam a ser motivo de grande preocupação que desperta e mantém o interesse investigativo em busca de intervenções eficientes para alterar o que aparenta ser algo definitivo. Muitos dos problemas graves do doente renal crônico estão relacionados aos transtornos extra-renais gerados pela quebra da homeostase. Tais complicações, que pioram a condição do paciente, estão, em sua maioria, relacionadas aos tecidos renováveis como o sangue e o epitélio, dentre outros. Considerando a hipótese de que um agente antioxidante tal como a N-acetilcisteína possa ser efetivo em curto

prazo na minimização dos efeitos extra-renais de cães com doença renal crônica, por ação direta em tais tecidos, foi conduzida a presente pesquisa. Para testar esta hipótese foram avaliados os efeitos do tratamento prolongado com N-acetilcisteína sobre o bem estar geral com ênfase na disposição e apetite, sobre as células sanguíneas, a pressão arterial e algumas funções renais relacionadas à taxa de filtração glomerular, proteinúria e mecanismos de conservação de água e eletrólitos e perfil hepático de cães normais e com doença renal crônica.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Laboratórios**

Os experimentos foram realizados nas dependências dos Laboratórios de Nefrologia e Urologia do Grupo de Pesquisa em Nefrologia e Urologia Veterinária (GPNUV) e de Patologia Clínica Veterinária, ambos localizados no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista – UNESP – *campus* de Jaboticabal – SP.

#### **3.2. Animais**

A utilização de animais, seguindo o protocolo experimental do presente estudo, foi previamente aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP – *campus* de Jaboticabal (processo nº 006823-09).

Foram estudados 18 cães, sendo 9 fêmeas e 9 machos, com idade entre 2 a 16 anos, com ou sem raça definida, provenientes do canil do GPNUV e do

atendimento do Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária (SNUV) do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - UNESP – *campus* de Jaboticabal - SP.

A inclusão de pacientes do SNUV foi feita sob anuência dos proprietários que se dispuseram a ministrar exclusivamente a medicação (NAC) fornecida gratuitamente pelo projeto e a fazer os retornos nas datas pré-definidas. Para tanto, os proprietários foram devidamente esclarecidos sobre o desenho experimental e informados de que o protocolo já havia sido testado em cães normais e doentes do GPNUV.

### **3.2.1. Avaliação preliminar e constituição dos grupos**

Para a formação dos grupos, os cães foram avaliados clínica e laboratorialmente, de acordo com a abordagem semiológica descrita por Carvalho (2008). Foram, então, selecionados animais clinicamente sadios e animais com doença renal crônica, sem infecção urinária ou outra doença concorrente, e com quadro clínico estável. Foram incluídos cães com DRC em estágios 1, 2 e 3 (IRIS, 2006).

A doença renal crônica, independentemente da causa inicial ou doença renal de base, é incurável e progressiva. Ao longo do curso da DRC o paciente pode passar por diferentes estágios em função do grau de comprometimento e severidade do processo. De acordo com a classificação estabelecida pela International Renal Interest Society (IRIS, 2006), cães com diagnóstico de DRC podem ser categorizados em um sistema de quatro estágios de acordo com dados clínicos e laboratoriais: estágio 1 - (não azotêmico) ausência de sinais evidentes de uremia, presença de poliúria e polidipsia e concentração sérica de creatinina menor que 1,4mg/dL; estágio 2 - (azotemia renal discreta) ausência de sinais evidentes de uremia, presença de poliúria e polidipsia e concentração sérica de creatinina entre 1,4 e 2,0mg/dL; estágio 3 - (azotemia renal moderada) sinais moderados de uremia, presença de poliúria e polidipsia e concentração sérica de creatinina entre 2,1 e 5,0mg/dL; e estágio 4 - (azotemia renal severa) sinais graves de uremia e concentração sérica de creatinina superior a 5,0mg/dL.

Foram constituídos quatro grupos experimentais sendo dois com animais sadios (normais) e dois com animais com DRC (doentes). Dois grupos, um de cães normais e um de doentes, receberam o tratamento experimental e os outros dois grupos serviram como controle. Exceto pela exigência da condição clínica de cada grupo, a distribuição dos animais foi aleatória, tomando-se o cuidado de incluir tanto cães do GPNUV quanto do SNUV em ambos os grupos de doentes. Os grupos foram denominados e compostos como se segue.

**Grupo de cães normais – controle (N-C):** quatro cães clinicamente sadios, dois machos e duas fêmeas, provenientes do canil do GPNUV.

**Grupo de cães normais - tratados (N-T):** cinco cães clinicamente sadios, dois machos e três fêmeas, provenientes do canil do GPNUV.

**Grupo de cães com doença renal crônica - controle (DRC-C):** cinco cães com DRC, dois machos, e três fêmeas, sendo dois provenientes do canil do GPNUV e três do SNUV.

**Grupo de cães com doença renal crônica - tratados (DRC-T):** quatro cães com DRC, três machos e uma fêmea, sendo dois provenientes do canil do GPNUV e dois do SNUV.

### 3.3. Protocolo experimental

Os animais incluídos no estudo foram vacinados e vermifugados 30 dias antes do início do experimento. Nenhum outro tratamento ou suplementação foram administrados durante o período de avaliação, exceto o tratamento experimental no caso dos grupos N-T e DRC-T. O tratamento experimental foi feito com o antioxidante N-acetilcisteína<sup>1</sup>, administrado por via oral, na dose de 10mg/kg, b.i.d., durante 60 dias. A dosagem foi estabelecida de acordo com o descrito por Ridgway, (2004) e Papich, (2007).

A condução do experimento seguiu um delineamento em blocos casualizados e, para cada animal, teve duração de 61 dias. No dia zero foram

---

<sup>1</sup> N-acetilcisteína Flui mucil® (Zambon) suspensão 40mg/mL.

feitas as primeiras avaliações (basal). Para os dois grupos que receberam o tratamento com NAC, a administração foi iniciada no dia um e seguiu, sem interrupção, até serem completados 60 dias. Todos os animais dos quatro grupos foram reavaliados aos 15, 30, 45 e 60 dias. Com relação aos aspectos clínicos gerais, o monitoramento foi diário. As avaliações objetivaram a obtenção de três conjuntos de dados (1) função renal e aspectos clínicos relacionados, (2) parâmetros hematológicos, e (3) perfil hepático e eletrolítico.

A função renal foi avaliada por meio de concentração sérica de ureia e de creatinina, *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio, potássio e fósforo, volume de urina, densidade urinária e excreção urinária de proteína. A avaliação dos aspectos clínicos relacionados incluiu exame físico de rotina e exames específicos (mensuração da pressão arterial sistólica e exame de fundo de olho). Em adição ao exame físico realizado nos dias pré-estabelecidos, houve monitoramento diário do estado geral, apetite e ingestão de alimento e água, micção, defecação, e comportamento.

Os parâmetros hematológicos considerados no estudo foram os números de hemácias, plaquetas, leucócitos totais, neutrófilos segmentados e linfócitos, além dos valores de hemoglobina, hematócrito, volume globular médio e concentração de hemoglobina globular média. Também foi realizado teste de fragilidade osmótica eritrocitária.

O perfil hepático e eletrolítico compreendeu as concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, sódio, potássio, fósforo, cálcio total e cálcio iônico.

### **3.4. Metodologia das avaliações**

#### **3.4.1. Considerações gerais sobre a obtenção e o preparo de amostras**

Foram necessárias amostras de urina, sangue total e soro para realização de exames laboratoriais indicados para cada uma das avaliações feitas. A seu

tempo, de cada animal, e a cada avaliação, foram coletadas amostras de 10mL de sangue por venopunção jugular. De cada amostra coletada, 4mL foram acondicionados em dois frascos com ácido etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA) a 10%, sendo um deles para a execução do hemograma e o outro para o teste de fragilidade osmótica eritrocitária. Os outros 6mL foram colocados em tubos sem anticoagulante e centrifugado durante 5 minutos a 5.000G. A fração sérica obtida foi utilizada para diversas análises bioquímicas. Para cada momento de avaliação, foram feitas duas coletas de urina. Uma amostra de 15mL de urina foi obtida antes da mensuração do *clearance*, por meio de cateterização transuretral, e destinada a urinálise e avaliação da proteinúria. Outra coleta de urina fez parte dos procedimentos para mensuração do *clearance* e da excreção fracionada. Frações das amostras de soro e de sobrenadante de urina foram congeladas (-20°C) para eventuais repetições de análises laboratoriais.

### **3.4.2. Análises laboratoriais**

#### **Análises bioquímicas séricas e urinárias**

As amostras de soro foram processadas para determinação de creatinina (método Jaffé modificado), ureia (método enzimático), proteína total (método biureto), albumina (método verde de bromocresol), alanina aminotransferase (método Reitman e Frankel), fosfatase alcalina (método Roy modificado), cálcio total (método da cresolftaleína complexona), e fósforo (método do fosfomolibdato). Nas amostras de urina foram dosadas creatinina (método Jaffé modificado), proteína total (método do vermelho de pirogalol), e fósforo (método do fosfomolibdato). Todas as análises bioquímicas foram feitas com os conjuntos de reagentes do o sistema Labtest<sup>2</sup> para diagnóstico. Para as leituras empregou-se espectrofotômetro<sup>3</sup> semi-automático.

---

<sup>2</sup> LABTEST – Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa – MG.

<sup>3</sup> LABQUEST-LABTEST – Labest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa – MG.

As concentrações séricas e urinárias de sódio e potássio e as concentrações séricas de cálcio iônico foram feitas pelo método de eletrodo íon-seletivo<sup>4</sup>.

### **Urinálise**

Para os testes químicos foram utilizadas fitas reagentes<sup>5</sup>. A densidade urinária foi mensurada em refratômetro digital<sup>6</sup>. Para a sedimentoscopia, as amostras de urina foram centrifugadas<sup>7</sup> a 450G durante cinco minutos, sendo o sobrenadante reservado e deixando-se 0,5mL de urina para ressuspensão do precipitado. A lâmina foi preparada com uma gota do precipitado, entre lâmina e lamínula, e analisada em microscópio óptico<sup>8</sup> (objetivas de 10 a 40x).

### **Avaliação da proteinúria**

A proteinúria foi avaliada por meio da determinação da razão proteína/creatinina da urina (U-P/C), a partir dos valores de concentração de creatinina e de proteína obtidas na mesma amostra de urina.

### **Hemograma**

As contagens globais de eritrócitos, leucócitos, e plaquetas, bem como a taxa de hemoglobina e hematócrito, VGM e CHGM foram obtidas com o auxílio de um contador automático<sup>9</sup>. As contagens diferenciais de leucócitos foram realizadas em esfregaços sanguíneos corados com mistura de Metanol, May-Gruwald e Giemsa. As amostras foram processadas no período máximo de uma hora após a coleta.

### **Teste de fragilidade osmótica eritrocitária**

---

<sup>4</sup> ISELAB – Drake – São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Combur 10 Test UX® - Boehringer Mannheim S.A. – Buenos Aires – Argentina.

<sup>6</sup> Refratômetro Digital – UGI (1,000-1,050) – Atago – Tóquio – Japão.

<sup>7</sup> Centrífuga Celm LS3 Plus.

<sup>8</sup> Microscópio Nikon Eclipse – E 200.

<sup>9</sup> COULTER modelo ABC T8.

A análise da fragilidade osmótica eritrocitária foi realizada no máximo trinta minutos após a coleta do sangue. As amostras foram processadas de acordo com o método descrito por CARVALHO (1978). Esta técnica estima a estabilidade/fragilidade dos eritrócitos em solução tamponada de cloreto de sódio (vide ANEXO 1) em concentrações variáveis (0,85%, 0,75%, 0,65%, 0,55%, 0,45%, 0,40%, 0,35%, 0,30%, 0,20% e 0,10%).

Os resultados, expressos em percentuais de hemólise obtidos com em cada uma das soluções, descrevem uma curva sigmóide que permite a identificação da (1) concentração mínima de NaCl a partir da qual ocorre 100% de hemólise; (2) a concentração máxima de NaCl a partir da qual deixa de haver hemólise; e (3) a concentração de NaCl na qual ocorre 50% de hemólise. Estes pontos definem a curva padrão e também revelam possíveis anormalidades de amostras testadas.

### 3.4.3. Provas de função renal

#### **Clearance de creatinina**

Foi realizado procedimento para mensuração do *clearance* de creatinina de 4 horas, de acordo com os procedimentos descritos por Finco (1995), empregando-se gaiolas metabólicas. A urina eliminada por micção espontânea foi recolhida por um sistema coletor e levada à refrigeração até o término do período de 4 horas. Imediatamente antes do início do período de coleta e, novamente, ao final das 4 horas, a bexiga foi esvaziada através de cateterização transuretral, desprezando-se o volume obtido no primeiro momento e preservando-se o do último. Após mensuração o volume total produzido seguia para as análises laboratoriais. Duas horas após o início do período, foi coletada uma amostra de sangue para análise bioquímica sérica. Para os cálculos de *clearance* de creatinina utilizou-se a fórmula que se segue.

$$\text{Ccr} = \frac{\text{Ucr} \times \text{Uv}}{\text{Scr} \times \text{T}} \div \text{p.c.}$$

Onde:

Ccr = *clearance* de creatinina (mL/kg/min.)

Ucr = concentração urinária de creatinina

Uv = volume de urina

Scr = concentração sérica de creatinina

T = tempo de coleta

p.c. = peso corporal

### **Excreção fracionada de eletrólitos**

As excreções fracionadas foram avaliadas por meio do mesmo procedimento para o *clearance* de creatinina de 4 horas, acrescentando-se as análises das concentrações dos eletrólitos no soro e urina coletados. Para os cálculos da excreção fracionada dos solutos utilizou-se a fórmula que se segue.

$$EFa = \frac{Ua \times Scr}{Ucr \times Sa} \times 100$$

Onde:

EFa = excreção fracionada da substância a (%)

Ua = concentração urinária da substância a

Scr = concentração sérica de creatinina

Ucr = concentração urinária de creatinina

Sa = concentração sérica da substância a

### **3.4.4. Exames físicos específicos**

#### **Mensuração da pressão arterial sistólica**

Para a determinação da pressão arterial sistólica, foi utilizado o aparelho doppler vascular<sup>10</sup>, dotado de módulo de coleta não-invasiva. Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e o manguito<sup>11</sup> foi colocado no membro torácico esquerdo, entre o olecrano e o carpo. Os manguitos utilizados apresentaram aproximadamente 40% da circunferência do local em que foram colocados no membro torácico. Para cada avaliação foram realizadas sete

<sup>10</sup> Doppler Vascular DV10 Pastilha Microem.

<sup>11</sup> Manguito Neonatal dois tubos .

mensurações consecutivas para obtenção de uma média mais acurada (TILLEY, 2008).

### **Exame oftalmológico**

Os animais de todos os grupos passaram por exames oftálmicos que foram realizados pelo Serviço de Oftalmologia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp – *campus* de Jaboticabal. Para as oftalmoscopias, empregou-se oftalmoscópio indireto binocular<sup>12</sup> e lente de 20 dioptrias. Os exames foram conduzidos após produção de dilatação pupilar com tropicamida<sup>13</sup>.

### **3.5. Delineamento experimental e análise estatística dos resultados**

O experimento seguiu delineamento em blocos casualizados com distribuição dos animais de acordo com os fatores doença (normal ou com DRC), tratamento (controle ou tratado com n-acetilcisteína) e tempo (repetições - basal, 15, 30, 45 e 60 dias).

O método estatístico utilizado para avaliar as respostas foi a análise de variância com medidas repetidas. Comparações de médias aos pares foram feitas usando o Teste de Tukey-Kramer. Para todas as análises adotou-se  $\alpha=0,05$ . As análises foram realizadas por meio do software SAS 9.1.3., SAS Institute Inc., USA.

Os gráficos para ilustração dos resultados foram feitos por meio do Graphpad Prism 5.03, Graphpad software, San Diego, California, USA.

---

<sup>12</sup> OFTALMOSCÓPIO BINOCULAR EYETEC

<sup>13</sup> MYDRIACYL – Alcon

## 4. RESULTADOS

### PARTE 1 - Função renal e aspectos clínicos relacionados

#### *Função renal*

**Ureia sérica** - as concentrações variaram significativamente em função do fator doença, mas não dos fatores tratamento e tempo. Considerando as médias gerais dos grupos, a concentração sérica de ureia foi significativamente maior no DRC-C ( $93,42 \pm 17,28\text{mg/dL}$ ) em relação ao N-C ( $20,44 \pm 3,43\text{mg/dL}$ ) e ao N-T ( $30,97 \pm 10,05\text{mg/dL}$ ) e também foi significativamente maior no DRC-T ( $81,50 \pm 13,30\text{mg/dL}$ ) em relação ao N-C (Tabela 1). A comparação múltipla das médias indicou que no grupo N-T o valor obtido aos 15 dias foi significativamente maior que o basal. Outras variações significativas ao longo do tempo não foram detectadas (Tabela 2, Figura 1).

**Creatinina sérica** - as concentrações variaram em função do tempo e do fator doença, e não houve interação significativa. A média geral do grupo DRC-C ( $2,52 \pm 0,21\text{mg/dL}$ ) foi significativamente maior do que as observadas no N-C ( $0,87 \pm 0,14\text{mg/dL}$ ) e no N-T ( $1,09 \pm 0,05\text{mg/dL}$ ), mas a média do DRC-T ( $2,17 \pm 0,23\text{mg/dL}$ ) só foi significativamente maior do que a do N-C (Tabela 1). Somente o grupo DRC-T apresentou variação significativa ao longo do tempo; a média obtida aos 15 dias ( $1,88 \pm 1,00\text{mg/dL}$ ) foi significativamente menor que a basal ( $2,03 \pm 0,97\text{mg/dL}$ ) (Tabela 2, Figura 1).

**Clearance de creatinina** – o fator doença influenciou significativamente os valores de Ccr, mas não houve variação significativa em função do tratamento ou do tempo. A média geral do grupo DRC-C ( $1,13 \pm 0,07\text{mL/min./kg}$ ) foi significativamente menor do que a do N-C ( $2,29 \pm 0,13\text{mL/min./kg}$ ), não tendo havido outras diferenças significativas (Tabela 1). Considerando-se as médias em função do tempo, dentro de cada grupo, o clearance de creatinina não variou significativamente (Tabela 2, Figura 1).

**Volume de urina** – a produção de urina foi influenciada significativamente pelo fator doença, mas não pelos demais. Considerando as médias gerais dos grupos, o valor do DRC-T ( $9,68 \pm 1,70\text{mL/kg}$ ) foi significativamente maior do que os observados no N-C ( $2,70 \pm 0,47\text{mL/kg}$ ) e no N-T ( $3,59 \pm 0,96\text{mL/kg}$ ), mas a média do DRC-C ( $6,71 \pm 0,96\text{mL/kg}$ ) não diferiu significativamente das demais (Tabela 1). A comparação das médias dentro de cada grupo, para testar o fator tempo, não revelou qualquer diferença significativa (Tabela 2, Figura 2).

**Densidade urinária** – este parâmetro foi influenciado significativamente pelo fator doença, mas não pelos demais. Considerando as médias gerais dos grupos, o valor do N-T ( $1,026 \pm 0,002$ ) foi significativamente maior do que o observado no DRC-T ( $1,011 \pm 0,001$ ) e outras diferenças significativas não foram observadas (Tabela 1). A comparação das médias dentro de cada grupo, para testar o fator tempo, não revelou qualquer diferença significativa (Tabela 2, Figura 2).

**Razão proteína/creatinina urinária** – a U-P/C foi influenciada significativamente pelos fatores tempo e doença, mas houve interação entre os três fatores e as médias gerais dos grupos não diferiram significativamente entre si (Tabela 1). Também não foram observadas variações significativas em função do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias), dentro de cada grupo (Tabela 2, Figura 2).

**Excreção fracionada** – houve influência do fator doença sobre as três excreções (sódio, potássio e fósforo). No caso da EFK houve interação significativa entre os fatores doença, tratamento e tempo. As comparações entre as médias gerais dos grupos revelou que a EFNa foi significativamente maior no DRC-T ( $1,19 \pm 0,29\%$ ) em relação ao N-C ( $0,25 \pm 0,03\%$ ) e N-T ( $0,30 \pm 0,08\%$ ). As

médias de EFK dos grupos DRC-C ( $13,44 \pm 3,57\%$ ) e DRC-T ( $13,07 \pm 3,29\%$ ) foram significativamente maiores do que as do N-C ( $3,03 \pm 0,55\%$ ). As medias gerais de EFP não diferiram significativamente entre os grupos (Tabela 1). As comparações múltiplas das médias revelaram que a EFK variou significativamente em função do tempo no grupo N-T; as médias verificadas aos 15 dias ( $12,34 \pm 7,00\%$ ), 30 dias ( $6,50 \pm 4,44\%$ ), 45 dias ( $11,34 \pm 6,26\%$ ) e 60 dias ( $6,86 \pm 3,49\%$ ) foram significativamente maiores que a basal ( $3,20 \pm 1,62\%$ ). Não houve variação significativa para nenhuma outra das excreções de eletrólitos avaliadas (Tabela 2, Figura 1).

**Tabela 1** – Função renal - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média ± desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA,  $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

variável	MÉDIAS GERAIS DOS GRUPOS			
	N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
Sureia	20,44±3,43c <sup>2</sup>	30,97±10,05bc	93,42±17,28a	81,50±13,30ba
Scr	0,87±0,14c	1,09±0,05bc	2,52±0,21a	2,17±0,23ba
Ccr	2,29±0,13a	2,11±0,14ba	1,13±0,07b	1,44±0,11ba
Vu	2,70±0,47b	3,59±0,96b	6,71±0,96ba	9,68±1,70a
DU	1,025±0,004ba	1,026±0,002a	1,014±0,002ba	1,011±0,001b
U-P/C	0,23±0,11a	0,15±0,04a	0,80±0,15a	0,91±0,13a
EFNa	0,25±0,03b	0,30±0,08b	0,95±0,25ba	1,19±0,29a
EFK	3,03±0,55b	8,05±3,76ba	13,44±3,57a	13,07±3,29a
EFP	7,07±3,38a	8,23±1,99a	15,70±1,67a	16,07±6,19a

Sumário de resultados da análise de variância (ANOVA; $\alpha=0,05$ )									
variável	R2	CV	T	D	Trat	DxTrat	DxT	TratxT	DxTratxT
Sureia	0,88	33,97	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
Scr	0,96	14,07	**	**	ns	ns	ns	ns	ns
Ccr	0,88	18,26	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
Vu	0,81	37,81	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
DU	0,85	0,52	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
U-P/C	0,95	27,55	*	**	ns	ns	ns	ns	*
EFNa	0,85	51,50	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
EFK	0,77	52,71	ns	*	ns	ns	ns	ns	*
EFP	0,55	76,04	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

2 – Médias, na mesma linha, seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).

**Variáveis** - Sureia = ureia sérica (mg/dL); Scr = creatinina sérica (mg/dL);

Ccr = clearance de creatinina (mL/min./kg); Vu = volume de urina (mL/kg); U-P/C = razão proteína/creatinina-urinária; EFNa = excreção fracionada de sódio (%); EFK = excreção fracionada de potássio (%); EFP = excreção fracionada de fósforo (%).

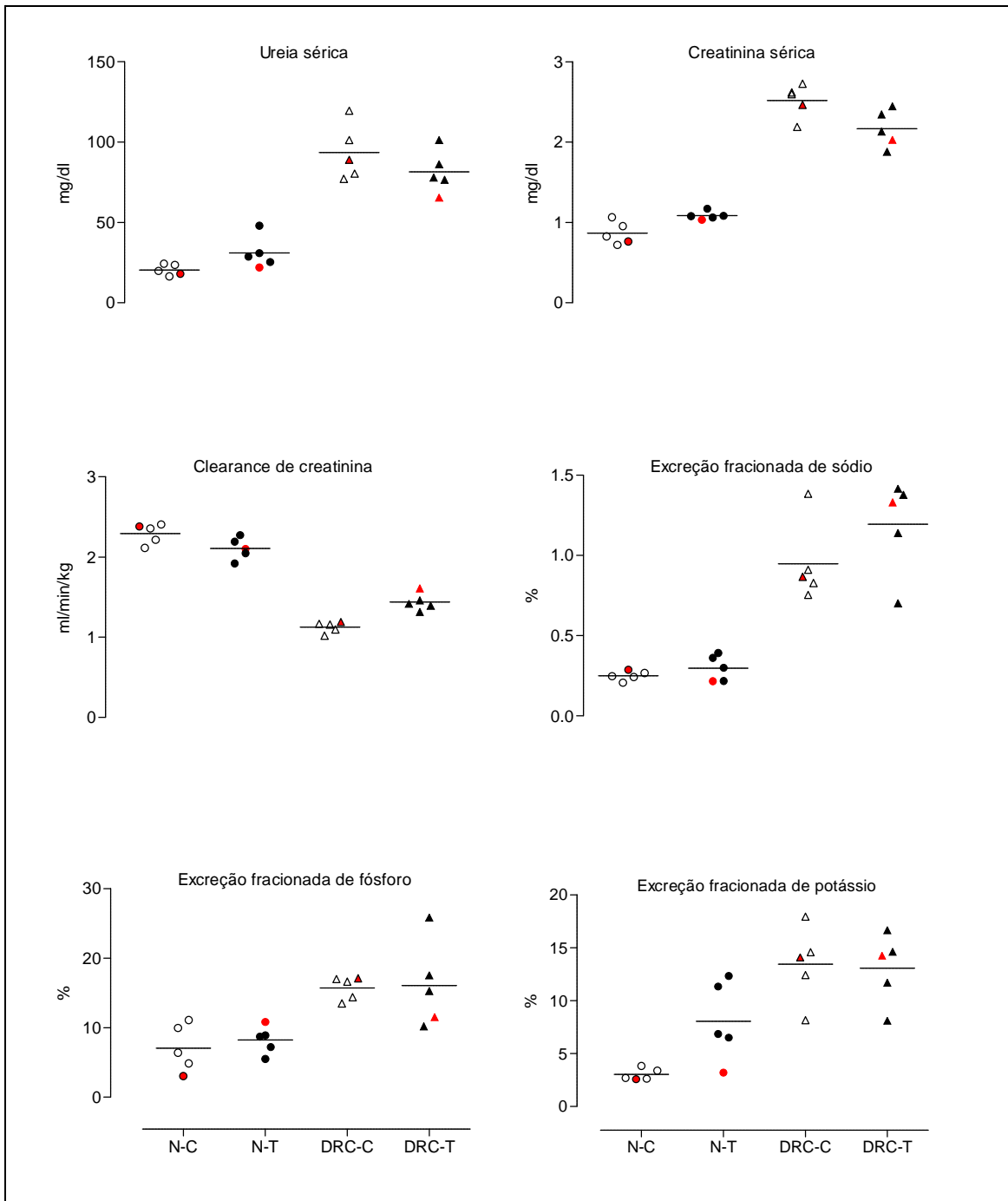
**Fatores de variação** - T = fator tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias); D = fator doença (sadio ou doente renal crônico); Trat = fator tratamento (sem tratamento ou tratado com n-acetilcisteína).

**Tabela 2** – Função renal - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média ± desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

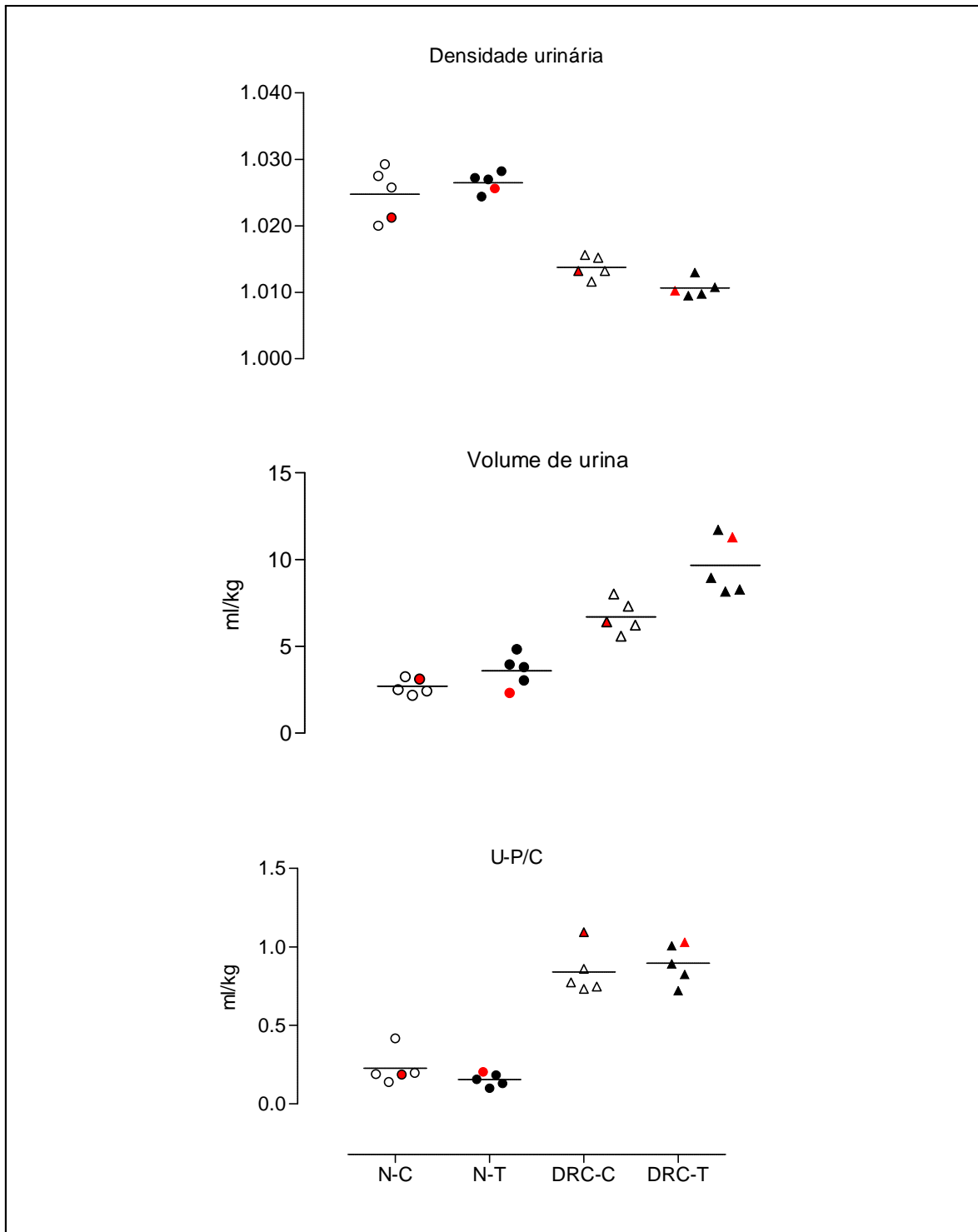
variável	tempo	GRUPOS			
		N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
Ureia sérica (mg/dL)	basal	18,01 ± 4,25	21,98 ± 12,36 <sup>b2</sup>	88,90 ± 29,93	65,39 ± 42,57
	15 dias	24,28 ± 7,87	47,91 ± 25,95 <sup>a</sup>	101,23 ± 32,45	78,01 ± 54,38
	30 dias	19,86 ± 2,90	25,39 ± 4,35 <sup>ba</sup>	80,44 ± 28,17	101,28 ± 70,40
	45 dias	16,43 ± 1,23	28,72 ± 10,61 <sup>ba</sup>	77,10 ± 49,28	86,13 ± 48,53
	60 dias	23,62 ± 13,64	30,86 ± 15,09 <sup>ba</sup>	119,45 ± 60,24	76,69 ± 54,93
Creatinina sérica (mg/dL)	basal	0,76 ± 0,20	1,03 ± 0,17	2,46 ± 0,88	2,03 ± 0,97 <sup>a</sup>
	15 dias	0,72 ± 0,10	1,06 ± 0,13	2,60 ± 0,93	1,88 ± 1,00 <sup>b</sup>
	30 dias	0,83 ± 0,13	1,08 ± 0,03	2,19 ± 0,74	2,13 ± 0,92 <sup>ba</sup>
	45 dias	0,96 ± 0,22	1,17 ± 0,08	2,73 ± 1,11	2,35 ± 1,11 <sup>ba</sup>
	60 dias	1,07 ± 0,18	1,08 ± 0,13	2,62 ± 0,67	2,45 ± 1,26 <sup>ba</sup>
Clearance de creatinina (mL/min./kg)	basal	2,38 ± 0,67	2,10 ± 0,39	1,19 ± 0,60	1,61 ± 1,01
	15 dias	2,36 ± 0,12	2,19 ± 0,43	1,10 ± 0,49	1,40 ± 0,70
	30 dias	2,22 ± 0,51	1,92 ± 0,36	1,16 ± 0,52	1,42 ± 0,80
	45 dias	2,41 ± 0,34	2,27 ± 0,81	1,17 ± 0,65	1,46 ± 0,88
	60 dias	2,11 ± 0,45	2,05 ± 0,69	1,02 ± 0,48	1,32 ± 0,81
Volume de urina (mL/kg de p.c.)	basal	3,13 ± 1,47	2,31 ± 0,30	6,42 ± 1,38	11,28 ± 7,46
	15 dias	2,51 ± 1,29	3,96 ± 2,40	8,01 ± 2,81	8,29 ± 3,80
	30 dias	2,18 ± 0,91	3,80 ± 2,96	7,32 ± 3,38	11,71 ± 7,05
	45 dias	3,26 ± 1,44	4,83 ± 3,40	5,58 ± 0,74	8,15 ± 2,55
	60 dias	2,43 ± 0,17	3,04 ± 1,72	6,22 ± 1,80	8,96 ± 2,73
Densidade urinária	basal	1,021 ± 0,013	1,026 ± 0,006	1,013 ± 0,003	1,010 ± 0,003
	15 dias	1,029 ± 0,013	1,024 ± 0,014	1,013 ± 0,007	1,011 ± 0,005
	30 dias	1,027 ± 0,013	1,027 ± 0,018	1,012 ± 0,005	1,010 ± 0,001
	45 dias	1,020 ± 0,011	1,027 ± 0,016	1,015 ± 0,004	1,013 ± 0,005
	60 dias	1,026 ± 0,007	1,028 ± 0,012	1,016 ± 0,005	1,010 ± 0,004
U-P/C	basal	0,19 ± 0,05	0,20 ± 0,10	1,09 ± 0,79	1,03 ± 0,66
	15 dias	0,42 ± 0,23	0,13 ± 0,06	0,73 ± 0,62	1,01 ± 0,56
	30 dias	0,19 ± 0,10	0,16 ± 0,05	0,77 ± 0,66	0,83 ± 0,41
	45 dias	0,14 ± 0,04	0,18 ± 0,06	0,75 ± 0,72	0,89 ± 0,51
	60 dias	0,20 ± 0,11	0,10 ± 0,02	0,86 ± 0,68	0,72 ± 0,68
Excreção fracionada de sódio (%)	basal	0,29 ± 0,13	0,22 ± 0,11	0,87 ± 0,49	1,33 ± 1,22
	15 dias	0,25 ± 0,15	0,22 ± 0,15	1,38 ± 0,98	1,38 ± 1,41
	30 dias	0,27 ± 0,15	0,36 ± 0,18	0,83 ± 0,44	1,14 ± 1,01
	45 dias	0,24 ± 0,10	0,39 ± 0,19	0,75 ± 0,15	1,42 ± 1,56
	60 dias	0,21 ± 0,12	0,30 ± 0,11	0,91 ± 0,46	0,70 ± 0,41
Excreção fracionada de potássio (%)	basal	2,60 ± 0,72	3,20 ± 1,62 <sup>b</sup>	14,09 ± 8,60	14,25 ± 13,33
	15 dias	2,63 ± 1,47	12,34 ± 7,00 <sup>a</sup>	14,60 ± 5,34	8,10 ± 5,24
	30 dias	3,39 ± 0,96	6,50 ± 4,44 <sup>ba</sup>	8,16 ± 2,88	14,63 ± 19,06
	45 dias	3,84 ± 0,87	11,34 ± 6,26 <sup>a</sup>	12,41 ± 5,59	16,66 ± 15,12
	60 dias	2,71 ± 1,36	6,86 ± 3,49 <sup>ba</sup>	17,93 ± 10,02	11,71 ± 6,56
Excreção fracionada de fósforo (%)	basal	3,05 ± 2,86	10,82 ± 6,73	17,09 ± 9,72	11,52 ± 7,07
	15 dias	4,88 ± 5,41	8,88 ± 8,86	14,37 ± 7,58	17,54 ± 13,64
	30 dias	6,40 ± 3,06	7,22 ± 2,81	16,97 ± 13,22	15,27 ± 17,31
	45 dias	11,08 ± 5,89	5,51 ± 3,73	13,47 ± 11,63	10,18 ± 2,72
	60 dias	9,95 ± 7,44	8,71 ± 2,55	16,60 ± 15,43	25,82 ± 27,44

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

2- Quando constar, para cada variável em particular, médias da mesma coluna seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).



**Figura 1** – Função renal em cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. UNESP-Jaboticabal, 2010.



**Figura 2** – Função renal em cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. U-P/C = razão proteína/creatinina-urinária. UNESP-Jaboticabal, 2010.

## **Aspectos Clínicos**

**Aspectos gerais** - os animais normais (N-C e N-T) mantiveram-se bem ao longo de todo o período de estudo, não tendo sido observadas quaisquer manifestações que pudessem sugerir problemas decorrentes dos procedimentos experimentais. Os resultados dos exames laboratoriais de rotina (hemograma, bioquímica sérica e urinálise) estiveram sempre dentro dos padrões de normalidade para a espécie.

Quanto aos cães com doença renal crônica, as avaliações não revelaram qualquer sinal de agravamento do quadro clínico e, portanto, não houve necessidade de intervenção terapêutica durante o período de estudo. Não ocorreram episódios de anorexia, vômito ou diarreia. Não obstante, houve persistência das manifestações peculiares do doente renal crônico, tais como poliúria e polidipsia, além de variação do apetite, peso corporal inferior ao ideal e diminuição da vivacidade nos animais em estágio 2 e 3 da DRC sem tratamento (DRC-C).

Contudo, conforme observado nos cães do GPNUV e relatado pelos proprietários, os animais com DRC-T apresentaram melhora de alguns dos aspectos clínicos avaliados. Os animais deixaram de ter apetite seletivo, chegando a ter aumento do apetite. Também se mostraram mais alertas e ativos. Entretanto, a poliúria e polidipsia foram persistentes.

**Peso corporal** - não foi influenciado significativamente por nenhum dos fatores estudados e as médias gerais dos grupos não diferiram significativamente entre si (Tabela 3). Também foi verificado que o peso corporal não variou significativamente ao longo do tempo em nenhum dos grupos estudados (Tabela 4).

**Pressão arterial sistêmica** – este parâmetro foi influenciado significativamente pelo fator doença e houve interação significativa entre tratamento e tempo. Considerando as médias gerais dos grupos, o valor observado no grupo DRC-C ( $152 \pm 7,46$ mmHg) foi significativamente maior do que

o do N-T ( $129 \pm 10,66$ mmHg), não tendo sido constatadas outras diferenças significativas (Tabela 3). A pressão arterial não variou significativamente ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 4, Figura 3). Contudo, deve ser salientada a tendência de diminuição da pressão arterial a partir dos 15 dias, em todos os animais do grupo N-T (Figura 3).

Realizaram-se exames oftalmológicos como parte do acompanhamento da pressão arterial dos animais estudados. Não foram detectadas quaisquer alterações relacionadas com possíveis picos de pressão arterial.

**Tabela 3** – Peso corporal (peso) e pressão arterial sistólica (PAS) - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média  $\pm$  desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA,  $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

variável	MÉDIAS GERAIS DOS GRUPOS								
	N-C	N-T	DRC-C	DRC-T					
Peso (kg)	14,52 $\pm$ 4,94a <sup>2</sup>	14,98 $\pm$ 4,82a	25,58 $\pm$ 11,44a	17,87 $\pm$ 13,10a					
PAS (mmHg)	132 $\pm$ 5,05ba	129 $\pm$ 10,66b	152 $\pm$ 7,46a	150 $\pm$ 6,20ba					
Sumário de resultados da análise de variância									
variável	R2	CV	T	D	Trat	DxTrat	DxT	TratxT	DxTratxT
Peso	0,99	2,56	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
PAS	0,73	8,58	ns	**	ns	ns	ns	**	ns

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

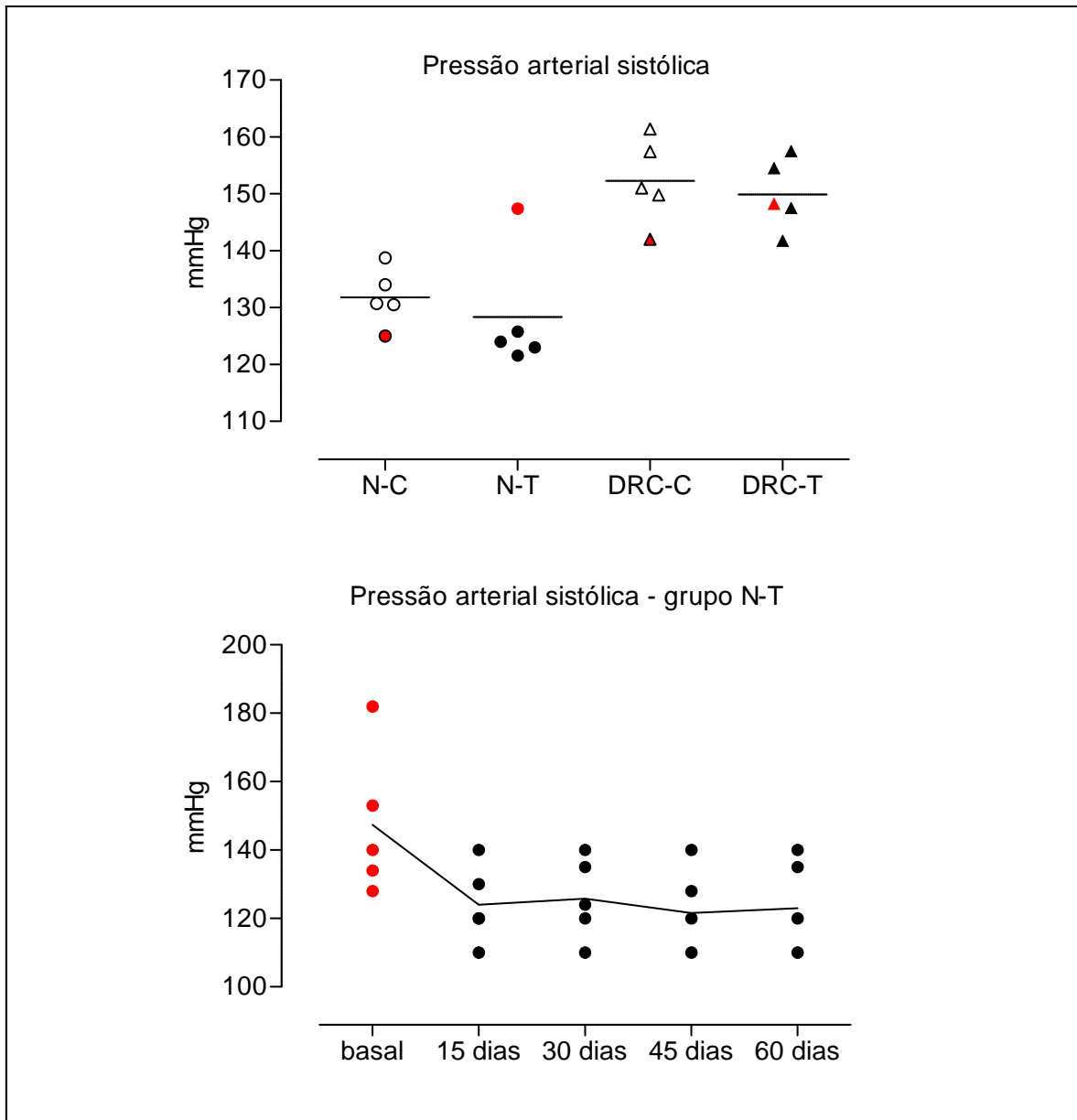
2 – Médias, na mesma linha, seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).

Fatores - T = fator tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias); D = fator doença (sadio ou doente renal crônico); Trat = fator tratamento (sem tratamento ou tratado com n-acetilcisteína).

**Tabela 4** – Peso corporal e pressão arterial sistólica - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média  $\pm$  desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

variável	tempo	GRUPOS			
		N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
Peso corporal (kg)	basal	14,51 $\pm$ 5,74	14,73 $\pm$ 4,50	25,56 $\pm$ 12,74	17,59 $\pm$ 14,65
	15 dias	14,53 $\pm$ 5,58	15,15 $\pm$ 4,99	25,69 $\pm$ 12,54	17,85 $\pm$ 14,86
	30 dias	14,53 $\pm$ 5,73	15,21 $\pm$ 5,28	25,40 $\pm$ 12,38	17,96 $\pm$ 14,65
	45 dias	14,66 $\pm$ 5,59	14,90 $\pm$ 5,19	25,43 $\pm$ 12,25	18,10 $\pm$ 15,01
	60 dias	14,36 $\pm$ 5,11	14,93 $\pm$ 5,15	25,82 $\pm$ 12,76	17,84 $\pm$ 14,58
Pressão arterial sistólica (mmHg)	basal	125 $\pm$ 4,08	147 $\pm$ 21,44	142 $\pm$ 22,49	148 $\pm$ 13,02
	15 dias	131 $\pm$ 15,48	124 $\pm$ 11,40	151 $\pm$ 12,45	158 $\pm$ 23,63
	30 dias	131 $\pm$ 14,18	129 $\pm$ 13,42	150 $\pm$ 11,67	155 $\pm$ 8,43
	45 dias	134 $\pm$ 9,52	122 $\pm$ 12,76	157 $\pm$ 22,29	142 $\pm$ 3,30
	60 dias	139 $\pm$ 10,69	123 $\pm$ 13,96	161 $\pm$ 21,30	148 $\pm$ 15,78

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.



**Figura 3** – Pressão arterial sistólica de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. O gráfico em posição inferior representa os dados individuais dos cães do grupo N-T. UNESP-Jaboticabal, 2010.

## PARTE 2 - Parâmetros hematológicos

**Hemácias** - o número de hemácias foi influenciado significativamente pelos fatores doença e tratamento, e houve interação significativa entre doença, tratamento e tempo. Considerando as médias gerais de cada grupo, o N-T ( $7,05 \pm 0,48 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) teve valor significativamente maior do que o DRC-C ( $5,50 \pm 0,11 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) e não houve diferença significativa para as demais comparações (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias evidenciou que no grupo N-T a média obtida aos 60 dias ( $7,66 \pm 0,66 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) foi significativamente maior do que a basal ( $6,36 \pm 0,82 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) e ambas não diferiram das médias obtidas nos momentos intermediários (15, 30 e 45 dias). Não foram observadas variações significativas ao longo do tempo dentro de cada um dos demais grupos (Tabela 6, Figura 4).

**Hemoglobina** – esta variável foi influenciada significativamente pelos fatores doença e tratamento, e houve interação significativa entre doença e tratamento, e entre doença e tempo. Considerando as médias gerais de cada grupo, o N-T ( $16,44 \pm 0,64\text{g/dL}$ ) teve valor significativamente maior do que o DRC-C ( $13,63 \pm 0,29\text{g/dL}$ ) e não houve diferença significativa para as demais comparações (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 4).

**Hematócrito** – este parâmetro foi influenciado significativamente pelos fatores doença e tratamento, e houve interação significativa entre doença, tratamento e tempo. Considerando as médias gerais de cada grupo, o N-T ( $49,44 \pm 3,13\%$ ) teve valor significativamente maior do que o DRC-C ( $38,73 \pm 1,02\%$ ) e o DRC-T ( $43,46 \pm 1,42\%$ ) e a média do N-C não diferiu significativamente das demais (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias evidenciou que no grupo N-T a média obtida aos 60 dias ( $53 \pm 4,7\%$ ) foi significativamente maior do que a basal ( $45 \pm 6,0\%$ ) e ambas não diferiram das médias obtidas nos momentos intermediários (15, 30 e 45 dias). Não foram observadas variações significativas ao longo do tempo dentro de cada um dos demais grupos (Tabela 6, Figura 4).

**Volume globular médio** – o VGM não foi influenciado significativamente pelos fatores doença, tratamento ou tempo, mas houve interação significativa entre doença e tempo. As médias gerais de cada grupo não diferiram significativamente entre si (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 4).

**Concentração de hemoglobina globular média** – este parâmetro foi influenciado significativamente pelos fatores tempo e tratamento, mas houve interação significativa entre todas as combinações de fatores. Considerando as médias gerais de cada grupo, as médias do N-C ( $35,57 \pm 1,08\text{g/dL}$ ) e do DRC-C ( $35,39 \pm 0,84\text{g/dL}$ ) foram significativamente maiores do que a do N-T ( $33,36 \pm 1,62\text{g/dL}$ ) e a média do DRC-T não diferiu significativamente das demais (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias evidenciou que no grupo N-T as médias obtidas aos 30 dias ( $32 \pm 0,9\text{g/dL}$ ) e aos 45 dias ( $32 \pm 1,5\text{g/dL}$ ) foram significativamente menores do que a basal ( $36 \pm 1,6\text{g/dL}$ ) e as três não diferiram significativamente das demais (Tabela 6, Figura 4).

**Plaquetas** – esta variável não foi influenciada significativamente pelos fatores doença, tratamento ou tempo. As médias gerais de cada grupo não diferiram significativamente entre si (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 4).

**Leucócitos** – o número total de leucócitos circulantes foi influenciado significativamente pelo fator doença, mas houve interação significativa entre doença e tratamento. Considerando as médias gerais de cada grupo, a do DRC-T ( $11,04 \pm 0,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) foi significativamente maior do que a do N-C ( $7,46 \pm 0,35 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) e ambas não diferiram significativamente das demais (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 5).

**Neutrófilos segmentados** – esta variável foi influenciada significativamente pelo fator doença, mas as médias gerais de cada grupo não diferiram significativamente entre si (Tabela 5). O teste de comparação múltipla

das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 5).

**Linfócitos** – este parâmetro foi influenciado significativamente pelos fatores doença e tratamento, cuja interação também foi significativa, contudo, as médias gerais de cada grupo não diferiram significativamente entre si (Tabela 5). O teste de comparação múltipla das médias não evidenciou variações significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo (Tabela 6, Figura 5).

**Tabela 5** – Parâmetros hematológicos - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média  $\pm$  desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA,  $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

variável	MÉDIAS GERAIS DOS GRUPOS			
	N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
He	6,29 $\pm$ 0,18 <sup>ba</sup> <sup>2</sup>	7,05 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>	5,50 $\pm$ 0,11 <sup>b</sup>	6,35 $\pm$ 0,23 <sup>ba</sup>
Hg	15,62 $\pm$ 0,37 <sup>ba</sup>	16,44 $\pm$ 0,64 <sup>a</sup>	13,63 $\pm$ 0,29 <sup>b</sup>	15,15 $\pm$ 0,33 <sup>ba</sup>
Ht	44,42 $\pm$ 1,28 <sup>ba</sup>	49,44 $\pm$ 3,13 <sup>a</sup>	38,73 $\pm$ 1,02 <sup>b</sup>	43,46 $\pm$ 1,42 <sup>b</sup>
VGM	70,55 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	70,04 $\pm$ 0,26 <sup>a</sup>	71,12 $\pm$ 1,21 <sup>a</sup>	68,70 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>
CHGM	35,57 $\pm$ 1,08 <sup>a</sup>	33,36 $\pm$ 1,62 <sup>b</sup>	35,39 $\pm$ 0,84 <sup>a</sup>	34,89 $\pm$ 0,77 <sup>ba</sup>
Plaq.	269,70 $\pm$ 10,37 <sup>a</sup>	303,90 $\pm$ 14,56 <sup>a</sup>	274,68 $\pm$ 27,36 <sup>a</sup>	305,20 $\pm$ 15,12 <sup>a</sup>
Le	7,46 $\pm$ 0,35 <sup>b</sup>	8,23 $\pm$ 0,69 <sup>ba</sup>	9,48 $\pm$ 0,71 <sup>ba</sup>	11,04 $\pm$ 0,70 <sup>a</sup>
Ns	5,59 $\pm$ 0,31 <sup>a</sup>	5,98 $\pm$ 0,41 <sup>a</sup>	7,07 $\pm$ 0,68 <sup>a</sup>	8,31 $\pm$ 0,61 <sup>a</sup>
Li	0,98 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	1,28 $\pm$ 0,06 <sup>a</sup>	1,39 $\pm$ 0,16 <sup>a</sup>	1,71 $\pm$ 0,16 <sup>a</sup>

Sumário de resultados da análise de variância									
variável	R <sup>2</sup>	CV	T	D	Trat	DxTrat	DxT	TratxT	DxTratxT
He	0,81	7,41	ns	**	**	ns	ns	ns	*
Hg	0,87	4,65	ns	**	*	**	**	ns	ns
Ht	0,81	7,02	ns	**	**	ns	ns	ns	*
VGM	0,89	1,77	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns
CHGM	0,63	4,55	*	ns	*	*	*	*	*
Plaq.	0,74	15,83	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Le	0,84	12,82	ns	**	ns	ns	*	ns	ns
Ns	0,79	17,04	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
Li	0,70	28,46	ns	*	*	ns	*	ns	ns

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

2 – Médias, na mesma linha, seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).

**Variáveis** – He = Hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ); Hg = Hemoglobina (g/dL); Ht = Hematócrito (%); VGM = volume globular médio (fL); CHGM = concentração de hemoglobina globular média (g/dL); Plaq. = Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ); Le = Leucócitos totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ); Ns = Neutrófilos segmentados ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ); Li = Linfócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ).

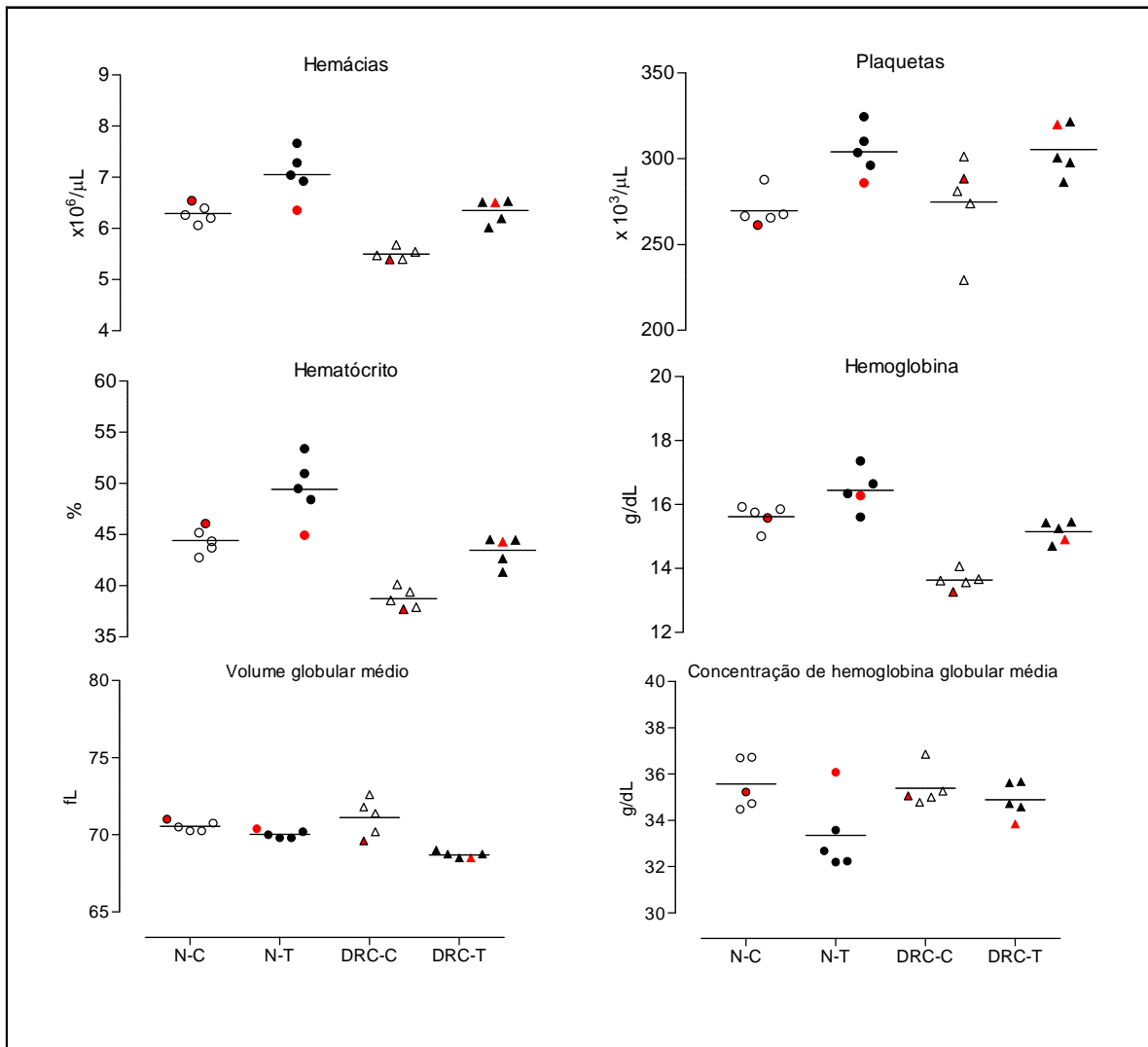
**Fatores** - T = fator tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias); D = fator doença (sadio ou doente renal crônico); Trat = fator tratamento (sem tratamento ou tratado com n-acetilcisteína).

**Tabela 6** – Parâmetros hematológicos - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média ± desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

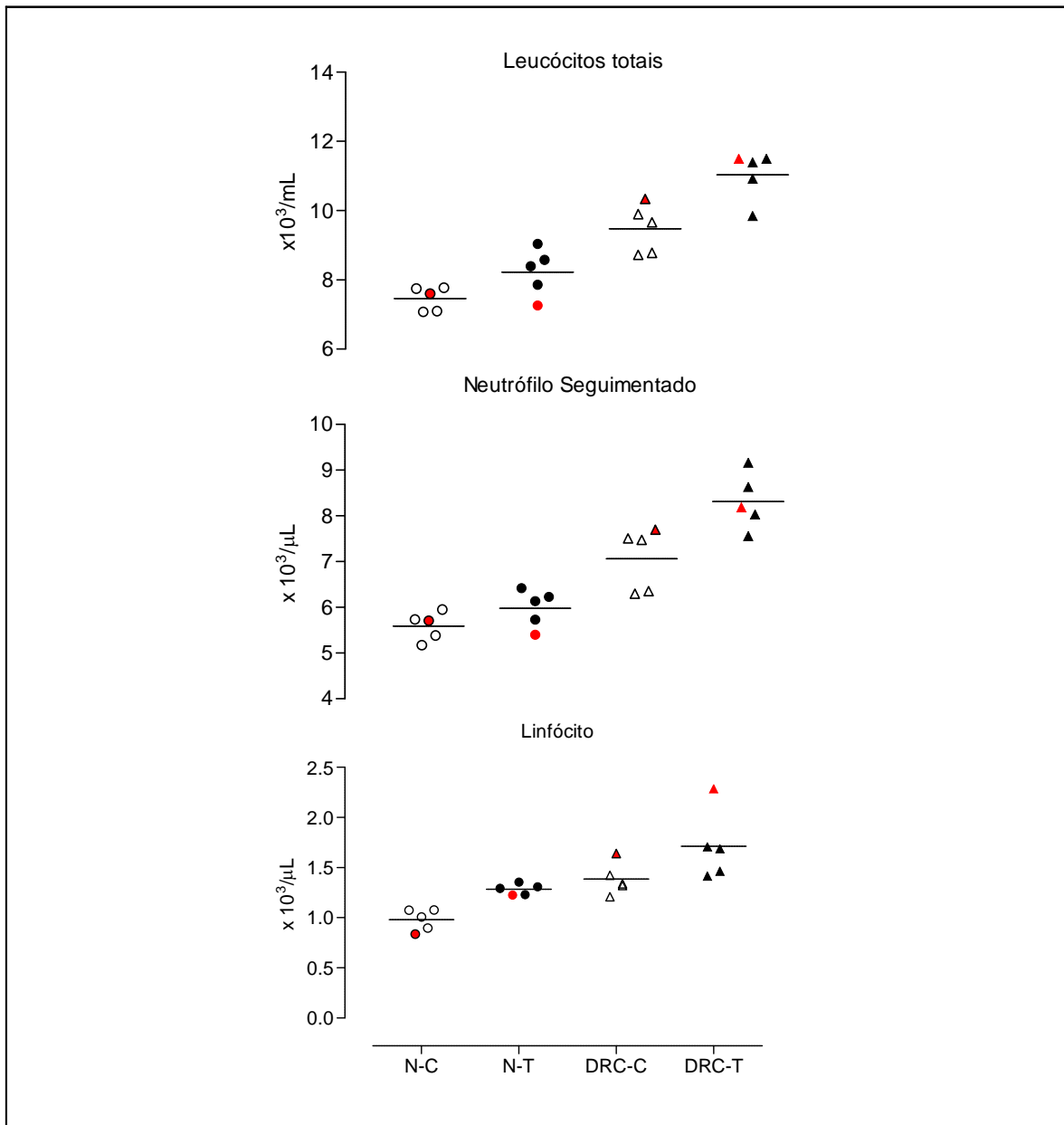
variável	tempo	GRUPOS			
		N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
Hemácias (x10 <sup>6</sup> /μL)	basal	6,54 ± 0,80	6,36 ± 0,82 <sup>b2</sup>	5,40 ± 0,52	6,51 ± 1,28
	15 dias	6,26 ± 0,46	7,04 ± 0,44 <sup>ba</sup>	5,47 ± 0,28	6,51 ± 0,97
	30 dias	6,40 ± 0,64	7,28 ± 0,42 <sup>ba</sup>	5,54 ± 0,47	6,53 ± 0,78
	45 dias	6,20 ± 0,44	6,92 ± 0,31 <sup>ba</sup>	5,68 ± 0,63	6,19 ± 0,29
	60 dias	6,06 ± 0,57	7,66 ± 0,66 <sup>a</sup>	5,40 ± 0,80	6,02 ± 0,36
Hemoglobina (g/dL)	basal	16 ± 1,8	16 ± 1,6	13 ± 0,9	15 ± 1,7
	15 dias	16 ± 1,3	17 ± 1,3	14 ± 0,6	15 ± 1,9
	30 dias	16 ± 1,4	16 ± 1,1	14 ± 1,0	16 ± 0,9
	45 dias	15 ± 1,1	16 ± 1,1	14 ± 1,1	15 ± 0,9
	60 dias	16 ± 1,5	17 ± 0,9	14 ± 1,1	15 ± 0,7
Hematócrito (%)	basal	46 ± 5,2	45 ± 6,0 <sup>b</sup>	38 ± 2,9	44 ± 7,0
	15 dias	44 ± 2,9	50 ± 3,7 <sup>ba</sup>	39 ± 2,9	45 ± 6,5
	30 dias	45 ± 4,2	51 ± 2,9 <sup>ba</sup>	39 ± 3,8	45 ± 4,2
	45 dias	44 ± 2,5	48 ± 2,9 <sup>ba</sup>	40 ± 1,5	43 ± 2,9
	60 dias	43 ± 4,1	53 ± 4,7 <sup>a</sup>	38 ± 4,4	41 ± 1,5
VGM (fL)	basal	71 ± 1,8	70 ± 2,5	70 ± 4,8	69 ± 4,1
	15 dias	71 ± 2,1	70 ± 2,8	73 ± 2,3	69 ± 3,9
	30 dias	71 ± 1,9	70 ± 2,4	71 ± 5,2	69 ± 3,9
	45 dias	70 ± 2,2	70 ± 2,7	70 ± 4,2	69 ± 3,9
	60 dias	70 ± 2,9	70 ± 2,5	72 ± 1,8	69 ± 4,6
CHGM (g/dL)	basal	35 ± 1,0	36 ± 1,6 <sup>a</sup>	35 ± 2,4	34 ± 1,9
	15 dias	35 ± 1,2	34 ± 1,4 <sup>ba</sup>	35 ± 2,5	35 ± 1,8
	30 dias	35 ± 1,4	32 ± 0,9 <sup>b</sup>	35 ± 1,4	35 ± 1,2
	45 dias	37 ± 0,6	32 ± 1,5 <sup>b</sup>	35 ± 1,5	36 ± 1,6
	60 dias	37 ± 0,8	33 ± 3,1 <sup>ba</sup>	37 ± 1,8	36 ± 2,6
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	basal	261 ± 68	285 ± 57	288 ± 69	320 ± 108
	15 dias	266 ± 78	296 ± 67	229 ± 70	322 ± 56
	30 dias	267 ± 57	324 ± 83	281 ± 83	301 ± 79
	45 dias	288 ± 36	310 ± 84	274 ± 79	298 ± 107
	60 dias	268 ± 46	303 ± 81	301 ± 104	286 ± 83
Leucócitos totais (x10 <sup>3</sup> /μL)	basal	7,6 ± 1,5	7,3 ± 1,7	10,3 ± 1,9	11,5 ± 1,8
	15 dias	7,8 ± 2,5	8,6 ± 2,3	8,8 ± 0,8	11,5 ± 284
	30 dias	7,1 ± 1,3	8,4 ± 2,5	8,7 ± 2,0	9,9 ± 2,1
	45 dias	7,8 ± 1,4	7,9 ± 1,6	9,7 ± 3,2	10,9 ± 1,6
	60 dias	7,1 ± 2,0	9,0 ± 1,7	9,9 ± 3,0	11,4 ± 2,4
Neutrófilos segmentados (x10 <sup>3</sup> /μL)	basal	5,71 ± 0,98	5,40 ± 1,26	7,70 ± 1,89	8,19 ± 2,11
	15 dias	5,96 ± 2,12	6,23 ± 2,13	6,30 ± 1,03	8,63 ± 1,93
	30 dias	5,18 ± 0,71	6,13 ± 1,91	6,35 ± 2,17	7,56 ± 1,98
	45 dias	5,74 ± 1,07	5,73 ± 1,39	7,48 ± 3,17	8,03 ± 0,97
	60 dias	5,39 ± 1,46	6,42 ± 1,49	7,51 ± 2,65	9,16 ± 1,82
Linfócitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	basal	0,84 ± 0,44	1,22 ± 0,67	1,64 ± 0,30	2,29 ± 0,42
	15 dias	1,00 ± 0,32	1,29 ± 0,57	1,32 ± 0,39	1,71 ± 0,71
	30 dias	0,90 ± 0,41	1,36 ± 0,72	1,42 ± 0,35	1,47 ± 0,37
	45 dias	1,08 ± 0,55	1,23 ± 0,51	1,21 ± 0,18	1,69 ± 0,81
	60 dias	1,08 ± 0,67	1,31 ± 0,72	1,34 ± 0,43	1,42 ± 0,50

1 - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

2- Quando constar, para cada variável em particular, médias da mesma coluna seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer; α=0,05).



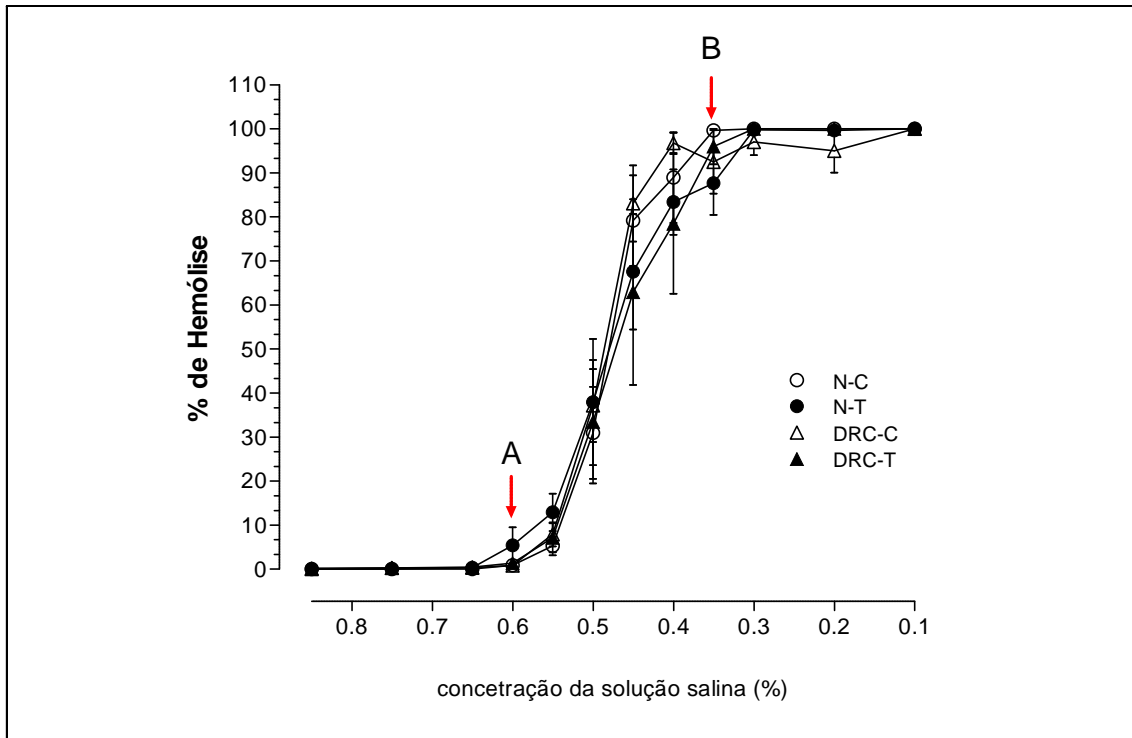
**Figura 4** – Parâmetros eritrocitários e plaquetas de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. UNESP-Jaboticabal, 2010.



**Figura 5** – Número de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. UNESP-Jaboticabal, 2010.

### Teste de fragilidade osmótica eritrocitária

Na figura 6 estão apresentadas as curvas obtidas a partir das médias de percentuais de hemólise ocorridos em cada uma das diluições de solução salina às quais as amostras de sangue foram submetidas. É possível observar que as curvas apresentam um platô inicial que corresponde a cem por cento de hemólise ocorrida nas soluções fortemente hipotônicas. A partir da solução salina a 0,35%, os percentuais de hemólise declinam rapidamente até a solução a 0,60%, quando tem início o segundo platô que corresponde a 0,0% de hemólise. A análise dos dados obtidos nos cinco momentos de avaliação dos animais dos quatro grupos estudados revelou não haver diferença significativa entre as médias observadas.



**Figura 6** – Representação gráfica das curvas de teste da fragilidade osmótica de eritrócitos de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Os símbolos indicam as médias  $\pm$  erro padrão referentes às avaliações basais de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T; n=4). **A** – concentração máxima a partir da qual deixou de haver hemólise (0,60%). **B** – concentração mínima a partir da qual ocorreu 100% de hemólise (0,35%). UNESP - Jaboticabal, 2010.

### PARTE 3 - Perfil hepático e eletrolítico

**Proteína total sérica** – esta variável foi influenciada significativamente pelo fator tempo, mas houve interação significativa entre tempo e doença, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). A comparação múltipla de médias indicou que não houve variação entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8, Figura 7).

**Albumina sérica** – este parâmetro não foi influenciado significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas houve interação significativa entre tempo e doença, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). A comparação múltipla de médias indicou que não houve variação entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8, Figura 7).

**Alanina aminotransferase sérica** – esta enzima presente no soro não foi influenciada significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas houve interação significativa entre tempo e doença, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). A comparação múltipla de médias indicou que no grupo DRC-T as médias aumentaram gradativamente ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) e foi verificada diferença significativa entre a média basal ( $52,51 \pm 30,48\text{mg/dL}$ ) e a obtida aos 60 dias ( $80,90 \pm 42,99\text{mg/dL}$ ), embora tenha havido variação grande entre os indivíduos do grupo (Tabela 8, Figura 7).

**Fosfatase alcalina sérica** – esta variável não foi influenciada significativamente pelos fatores analisados (tempo, doença e tratamento) e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). A comparação múltipla de médias indicou que não houve variação entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8, Figura 7).

**Sódio sérico** – a concentração sérica de sódio foi influenciada significativamente pelo fator tratamento, mas todas as interações de fatores foram

significativas. A comparação entre as médias gerais dos grupos mostrou que a média do grupo N-T ( $149 \pm 4,99\text{mEq/L}$ ) foi significativamente maior do que a média do grupo N-C ( $141 \pm 1,32\text{mEq/L}$ ), mas não diferiu das demais (Tabela 7). A comparação múltipla de médias, entretanto, não indicou variação significativa entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8, Figura 8).

**Potássio sérico** – esta variável não foi influenciada significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas houve interação significativa entre doença, tratamento e tempo, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). Mas, a comparação múltipla de médias indicou que no grupo N-T a média obtida aos 15 dias ( $4,94 \pm 0,38\text{mEq/L}$ ) foi significativamente maior do que a basal ( $4,26 \pm 0,22\text{mEq/L}$ ) e ambas não diferiram significativamente das demais média do grupo (Tabela 8, Figura 8).

**Fósforo sérico** – a concentração sérica de fósforo não foi influenciada significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas as interações entre doença e tratamento, e entre tratamento e tempo foram significativas. A comparação entre as médias gerais dos grupos mostrou que não houve diferença significativa (Tabela 7) e a comparação múltipla de médias em função do tempo também não indicou variação significativa entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8, Figura 8).

**Cálcio total sérico** – esta variável não foi influenciada significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas houve interação significativa entre doença e tratamento, doença e tempo, e entre tratamento e tempo, e não houve diferença significativa entre as médias gerais dos grupos (Tabela 7). Mas, a comparação múltipla de médias indicou que no grupo N-T a média obtida aos 15 dias ( $12,37 \pm 0,45\text{mg/dL}$ ) foi significativamente maior do que a basal ( $10,13 \pm 0,56\text{mg/dL}$ ) e ambas não diferiram significativamente das demais média do grupo (Tabela 8, Figura 8).

**Cálcio iônico sérico** – a concentração da forma iônica de cálcio no soro não foi influenciada significativamente pelos fatores tempo, doença ou tratamento, mas houve interação significativa entre os três fatores. A comparação entre as

médias gerais dos grupos mostrou que não houve diferença significativa (Tabela 7) e a comparação múltipla de médias em função do tempo também não indicou variação significativa entre as médias ao longo do tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias) dentro de cada grupo (Tabela 8).

**Tabela 7** – Perfil hepático e eletrolítico - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média ± desvio padrão e resultados da análise estatística (ANOVA;  $\alpha=0,05$ ) de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

variável	MÉDIAS GERAIS DOS GRUPOS			
	N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
SPT	7,32 ± 0,44a <sup>2</sup>	7,41 ± 0,55a	7,32 ± 0,77a	7,02 ± 0,58a
SAIb	2,77 ± 0,41a	3,09 ± 0,50a	2,83 ± 0,33a	2,63 ± 0,38a
SALT	58,03 ± 23,73a	52,51 ± 17,58a	43,38 ± 14,65a	64,83 ± 33,40a
SFA	67,41 ± 19,15a	67,30 ± 30,17a	49,73 ± 20,20a	58,02 ± 23,08a
SNa	141 ± 1,32b	149 ± 4,99a	143 ± 1,09ba	144 ± 3,37ba
SK	4,31 ± 0,27a	4,58 ± 0,36a	4,63 ± 0,48a	4,53 ± 0,29a
SP	3,46 ± 0,66a	4,11 ± 0,76a	4,14 ± 0,93a	3,52 ± 0,79a
SCat	10,40 ± 0,82a	11,09 ± 1,11a	11,10 ± 1,06a	10,99 ± 0,99a
SCai	1,18 ± 0,04a	1,21 ± 0,12a	1,20 ± 0,15a	1,28 ± 0,40a

Sumário de resultados da análise de variância (ANOVA; $\alpha=0,05$ )									
variável	R2	CV	T	D	Trat	DxTrat	DxT	TratxT	DxTratxT
SPT	0,51	7,36	*	ns	ns	ns	*	ns	ns
SAIb	0,70	10,62	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns
SALT	0,90	17,41	ns	ns	ns	ns	*	ns	**
SFA	0,53	34,96	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SNa	0,77	2,27	ns	ns	**	**	*	**	**
SK	0,70	5,75	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*
SP	0,53	18,90	ns	ns	ns	*	ns	*	ns
SCat	0,59	7,62	ns	ns	ns	*	*	*	ns
SCai	0,52	15,23	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*

<sup>1</sup> - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

<sup>2</sup> – Médias, na mesma linha, seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).

**Variáveis** - SPT = proteína sérica (g/dL); SAIb = albumina sérica (g/dL); SALT = alanina aminotransferase sérica (mg/dL); SFA = fosfatase alcalina sérica (mg/dL); SNa = sódio sérico (mEq/L); SK = potássio sérico (mEq/L); SP = fósforo sérico (mg/dL); SCat = cálcio total sérico (mg/dL); SCai = cálcio iônico sérico (mg/dL).

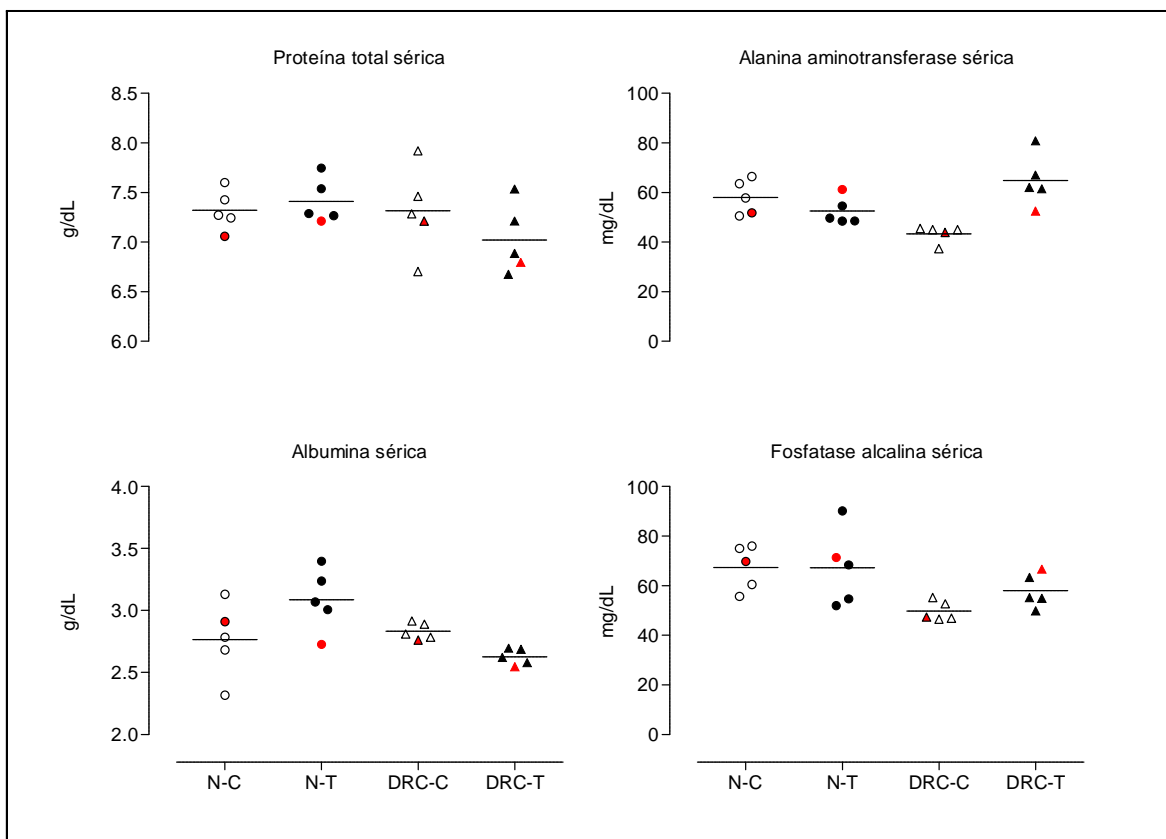
**Fatores de variação** - T = fator tempo (basal, 15, 30, 45 e 60 dias); D = fator doença (sadio ou doente renal crônico); Trat = fator tratamento (sem tratamento ou tratado com n-acetilcisteína).

**Tabela 8** – Perfil hepático e eletrolítico - avaliação dos efeitos do tratamento com n-acetilcisteína<sup>1</sup>. Média  $\pm$  desvio padrão de dados obtidos em cinco avaliações de cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). UNESP-Jaboticabal, 2010.

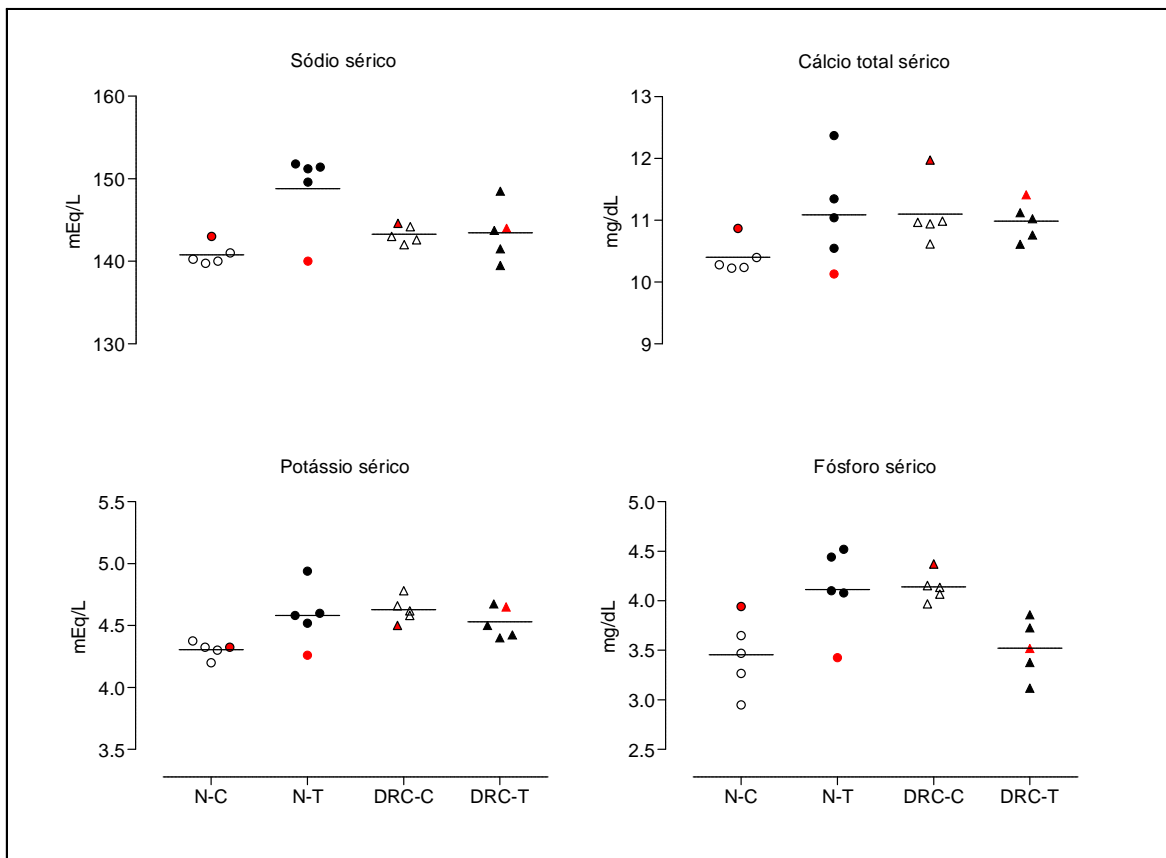
variável	tempo	GRUPOS			
		N-C	N-T	DRC-C	DRC-T
Proteína total sérica (g/dL)	basal	7,06 $\pm$ 0,24	7,21 $\pm$ 0,61	7,21 $\pm$ 0,79	6,80 $\pm$ 0,62
	15 dias	7,60 $\pm$ 0,32	7,75 $\pm$ 0,52	7,29 $\pm$ 0,92	6,68 $\pm$ 0,30
	30 dias	7,27 $\pm$ 0,25	7,29 $\pm$ 0,42	6,70 $\pm$ 0,66	6,89 $\pm$ 0,63
	45 dias	7,43 $\pm$ 0,52	7,54 $\pm$ 0,43	7,92 $\pm$ 0,51	7,54 $\pm$ 0,42
	60 dias	7,25 $\pm$ 0,70	7,27 $\pm$ 0,75	7,46 $\pm$ 0,64	7,22 $\pm$ 0,64
Albumina sérica (g/dL)	basal	2,91 $\pm$ 0,48	2,73 $\pm$ 0,58	2,76 $\pm$ 0,39	2,55 $\pm$ 0,21
	15 dias	2,68 $\pm$ 0,24	3,07 $\pm$ 0,26	2,92 $\pm$ 0,24	2,69 $\pm$ 0,02
	30 dias	2,32 $\pm$ 0,20	3,00 $\pm$ 0,38	2,81 $\pm$ 0,34	2,70 $\pm$ 0,51
	45 dias	3,13 $\pm$ 0,47	3,40 $\pm$ 0,62	2,78 $\pm$ 0,18	2,62 $\pm$ 0,63
	60 dias	2,79 $\pm$ 0,15	3,24 $\pm$ 0,47	2,89 $\pm$ 0,54	2,58 $\pm$ 0,46
Alanina aminotransferas e sérica (mg/dL)	basal	51,80 $\pm$ 17,37	61,25 $\pm$ 0,58	43,91 $\pm$ 12,66	52,51 $\pm$ 30,48 <b></b>
	15 dias	50,56 $\pm$ 32,81	48,54 $\pm$ 19,42	45,07 $\pm$ 17,99	61,51 $\pm$ 33,45 <b>ba</b>
	30 dias	57,78 $\pm$ 24,96	49,69 $\pm$ 18,54	45,07 $\pm$ 14,96	62,12 $\pm$ 35,76 <b>ba</b>
	45 dias	66,45 $\pm$ 21,87	54,62 $\pm$ 15,17	37,39 $\pm$ 15,56	67,12 $\pm$ 36,20 <b>ba</b>
	60 dias	63,55 $\pm$ 28,70	48,47 $\pm$ 10,39	45,48 $\pm$ 16,75	80,90 $\pm$ 42,99 <b>a</b>
Fosfatase alcalina sérica (mg/dL)	basal	69,78 $\pm$ 21,85	71,33 $\pm$ 17,03	47,40 $\pm$ 15,98	66,72 $\pm$ 32,31
	15 dias	60,47 $\pm$ 21,99	54,70 $\pm$ 17,79	46,54 $\pm$ 15,49	63,39 $\pm$ 30,09
	30 dias	76,00 $\pm$ 21,44	68,34 $\pm$ 20,31	46,86 $\pm$ 27,47	55,23 $\pm$ 23,01
	45 dias	55,69 $\pm$ 13,33	90,11 $\pm$ 54,12	52,69 $\pm$ 21,16	54,95 $\pm$ 21,62
	60 dias	75,08 $\pm$ 17,11	52,00 $\pm$ 18,69	55,20 $\pm$ 25,92	49,84 $\pm$ 13,31
Sódio sérico (mEq/L)	basal	143 $\pm$ 2,94	140 $\pm$ 0,70	145 $\pm$ 1,82	144 $\pm$ 5,10
	15 dias	140 $\pm$ 1,50	150 $\pm$ 7,50	144 $\pm$ 1,79	140 $\pm$ 2,08
	30 dias	141 $\pm$ 0,82	151 $\pm$ 6,76	143 $\pm$ 4,53	142 $\pm$ 5,69
	45 dias	140 $\pm$ 0,50	152 $\pm$ 4,21	143 $\pm$ 2,51	144 $\pm$ 3,40
	60 dias	140 $\pm$ 0,82	151 $\pm$ 6,31	142 $\pm$ 3,39	149 $\pm$ 5,26
Potássio sérico (mEq/L)	basal	4,33 $\pm$ 0,33	4,26 $\pm$ 0,22 <b>b</b>	4,50 $\pm$ 0,42	4,65 $\pm$ 0,21
	15 dias	4,33 $\pm$ 0,33	4,94 $\pm$ 0,38 <b>a</b>	4,62 $\pm$ 0,58	4,68 $\pm$ 0,22
	30 dias	4,38 $\pm$ 0,36	4,52 $\pm$ 0,27 <b>ba</b>	4,78 $\pm$ 0,46	4,50 $\pm$ 0,36
	45 dias	4,30 $\pm$ 0,18	4,60 $\pm$ 0,23 <b>ba</b>	4,58 $\pm$ 0,33	4,43 $\pm$ 0,30
	60 dias	4,20 $\pm$ 0,20	4,58 $\pm$ 0,40 <b>ba</b>	4,66 $\pm$ 0,72	4,40 $\pm$ 0,36
Fósforo sérico (mg/dL)	basal	3,94 $\pm$ 0,28	3,43 $\pm$ 0,77	4,37 $\pm$ 1,00	3,52 $\pm$ 1,08
	15 dias	3,47 $\pm$ 0,48	4,10 $\pm$ 0,94	3,97 $\pm$ 1,52	3,73 $\pm$ 0,43
	30 dias	3,65 $\pm$ 0,79	4,08 $\pm$ 0,51	4,15 $\pm$ 0,71	3,38 $\pm$ 0,50
	45 dias	2,95 $\pm$ 0,68	4,52 $\pm$ 0,57	4,07 $\pm$ 0,92	3,86 $\pm$ 1,25
	60 dias	3,27 $\pm$ 0,78	4,44 $\pm$ 0,72	4,14 $\pm$ 0,61	3,12 $\pm$ 0,63
Cálcio total sérico (mg/dL)	basal	10,87 $\pm$ 0,28	10,13 $\pm$ 0,56 <b>b</b>	11,97 $\pm$ 1,15	11,41 $\pm$ 0,74
	15 dias	10,40 $\pm$ 0,85	12,37 $\pm$ 0,45 <b>a</b>	10,99 $\pm$ 0,73	10,77 $\pm$ 0,75
	30 dias	10,28 $\pm$ 0,74	10,55 $\pm$ 0,92 <b>ba</b>	10,96 $\pm$ 1,00	10,61 $\pm$ 1,09
	45 dias	10,23 $\pm$ 1,37	11,35 $\pm$ 0,90 <b>ba</b>	10,94 $\pm$ 0,92	11,13 $\pm$ 0,47
	60 dias	10,24 $\pm$ 0,59	11,04 $\pm$ 1,28 <b>ba</b>	10,62 $\pm$ 1,31	11,03 $\pm$ 1,77
Cálcio iônico sérico (mg/dL)	basal	1,21 $\pm$ 0,01	1,16 $\pm$ 0,04	1,16 $\pm$ 0,11	1,61 $\pm$ 0,86
	15 dias	1,20 $\pm$ 0,06	1,12 $\pm$ 0,18	1,20 $\pm$ 0,05	1,24 $\pm$ 0,06
	30 dias	1,15 $\pm$ 0,04	1,26 $\pm$ 0,11	1,21 $\pm$ 0,05	1,24 $\pm$ 0,13
	45 dias	1,17 $\pm$ 0,03	1,24 $\pm$ 0,08	1,31 $\pm$ 0,29	1,19 $\pm$ 0,15
	60 dias	1,17 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,11	1,13 $\pm$ 0,07	1,14 $\pm$ 0,16

<sup>1</sup> - n-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d. durante 60 dias.

<sup>2</sup>- Quando constar, para cada variável em particular, médias da mesma coluna seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente entre si (Tukey-Kramer;  $\alpha=0,05$ ).



**Figura 7** – Perfil hepático de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. UNESP-Jaboticabal, 2010.



**Figura 8** – Perfil eletrolítico de cães controle e sob tratamento com n-acetilcisteína (10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias). Representações gráficas das médias basais (símbolo em vermelho) e das obtidas aos 15, 30, 45 e 60 dias em cães normais controle (N-C; n=4), cães normais tratados (N-T; n=5), cães com doença renal crônica controle (DRC-C; n=5) e cães com doença renal crônica tratados (DRC-T, n=4). A linha horizontal que corta cada conjunto de dados indica a média geral do grupo. UNESP-Jaboticabal, 2010.

## 5. DISCUSSÃO

O início e o espectro de sinais clínicos e bioquímicos que ocorrem em pacientes com DRC podem variar dependendo da natureza, gravidade, duração, velocidade da progressão da afecção subjacente, presença de enfermidade coexistente não relacionada, idade, espécie do paciente e administração de agentes terapêuticos (POLZIN et al., 2000). Os animais com DRC avaliados no presente estudo encontravam-se todos em condições clínicas estáveis, mas em estágios distintos da enfermidade. Em ambos os grupos existiam tanto pacientes pré-azotêmicos quanto pacientes azotêmicos cuja intensidade não ultrapassava a categoria de grau moderado. De acordo com a convenção para estagiamento da DRC em cães (IRIS, 2006), os pacientes foram categorizados nos três primeiros estágios. Portanto, os conjuntos de sinais clínicos e laboratoriais dentro de cada um dos grupos DRC, variaram desde poliúria-polidipsia como manifestação única até síndrome urêmica de grau moderado. Como consequência, as médias dos grupos DRC obtidas para os parâmetros avaliados neste estudo, na maioria das vezes, permaneceram dentro do intervalo de normalidade (ANEXO 2) ou ficaram levemente alteradas. Como evidenciado pelos testes de comparação de médias, nem sempre houve diferença entre os grupos N os grupos DRC; não obstante, a ANOVA revelou que o fator doença influenciou significativamente todos os

parâmetros relacionados à função renal, independentemente do tratamento (Tabela 1).

Quanto ao tratamento com NAC, o mesmo parece não ter influenciado na concentração sérica de ureia e creatinina.

Tepel et al. (2000), publicaram um estudo com resultados promissores a respeito de uma possível ação do NAC na prevenção de nefropatia induzida por contraste, com base num achado de diminuição da concentração sérica de creatinina em pacientes tratados por dois dias. Considerando a possibilidade de que a presença de NAC no plasma pudesse, por meio de artefato analítico, causar diminuição da concentração sérica de creatinina dosada pelo método de Jaffé, Izzedine et al. (2001) conduziram análises de soros humanos aos quais foram adicionadas diversas concentrações de NAC. Os autores concluíram que nas concentrações de NAC semelhantes às obtidas pela administração de doses terapêuticas (600mg a cada 12 horas) não há interferência analítica, mas com NAC em concentração de 50g/L, a creatinina fica reduzida a 50% da concentração verdadeira. Hoffmann et al. (2004) também detectaram redução da creatinina sérica de indivíduos com função renal normal, em associação com tratamento com NAC. Entretanto, em outros estudos em pacientes humanos tais como os realizados por Haase et al. (2008) e Rehman et al. (2008), não foram detectadas quaisquer alterações de Scr relacionadas ao uso de NAC. Em uma revisão sobre o tema, apresentada por Fishbane (2008), foi destacado que os achados relatados por Tepel et al. (2000) e Hoffmann et al. (2004) não foram confirmados pelos resultados de vários outros estudos, permanecendo a dúvida sobre o possível papel da NAC na proteção renal em caso de aplicação de contraste. Em cães, a ANOVA dos nossos resultados de Sureia e Scr não detectou influência do fator tratamento, entretanto, foram observadas algumas diferenças significativas ao longo do tempo nos grupos tratados com NAC. Considerando a média basal, a Sureia aumentou aos 15 dias no grupo N-T e a Scr diminuiu aos 15 dias no grupo DRC-T, mas estes achados não persistiram ao longo dos dias que se seguiram. Nossos achados relativos à Scr vão ao encontro das primeiras observações feitas por Tepel et al., (2000) em pacientes humanos com insuficiência renal crônica.

Segundo Genet et al. (2000), a NAC causa redução da Scr por ação direta no metabolismo da creatinina, via creatinina quinase e não por influência taxa de filtração glomerular. Como observado por Fishbane (2008), os diversos estudos já realizados evidenciam que a NAC não modifica a filtração glomerular, mas não há dados suficientes para esclarecer o mecanismo de ação sobre a creatinina. Nos cães avaliados no presente estudo, a TFG, estimada pelo *clearance* de creatinina, também não foi modificada por ação da NAC, tanto no grupo N-T quanto no DRC-T, apesar das alterações observadas na Sureia do N-T e na Scr do DRC-T.

Em cães as manifestações clínicas mais precoces observadas durante a evolução da DRC são a poliúria e polidipsia compensatória decorrentes da perda da capacidade de concentração urinária que tem início a partir do comprometimento de cerca de 66% do parênquima renal (NICHOLS, 2001). Em fase posterior, com comprometimento de 70% a 75% dos néfrons, inicia-se o acúmulo de compostos nitrogenados não protéicos na circulação sanguínea devido à diminuição da taxa de filtração glomerular (POLZIN; OSBORNE, 1995). Nesta condição, quando as consequências sistêmicas são inúmeras e pode haver manifestação clara de uremia, os pacientes podem ser classificados como DRC estágio 2, 3 ou 4 (IRIS, 2006). No presente trabalho os cães dos grupos DRC-C e DRC-T apresentavam histórico de poliúria e polidipsia comprovado pelos dados de volume de urina maiores que os dos N-C e N-T.

A anorexia e perda de peso podem anteceder outros sinais de uremia. A anorexia está associada a múltiplos fatores, dentre eles, o acúmulo das chamadas toxinas urêmicas, principalmente da leptina (POLZIN et al., 2005; VANHOLDER; LAECKE, 2008). O vômito, outro sinal frequente em cães, decorre da ação toxinas urêmicas sobre a zona quimiorreceptora do centro bulbar do vômito e da gastrenterite urêmica (DHONT et al., 2000). No presente estudo, parte dos cães dos grupos DRC, mais especificamente os que se encontravam nos estágios 2 e 3, apresentavam sinais gastrentéricos leves. Embora não houvesse anorexia franca, observou-se inapetência traduzida por apetite seletivo. Os animais tratados com NAC (grupo DRC-T) apresentaram melhora considerável do apetite e do comportamento; passaram a comer mais o alimento básico oferecido e a ter mais

disposição para atividade física. A NAC é um precursor da glutathione (DIDONÉ et al., 2002; ZAFARULLAH et al., 2003). Segundo Guoyao et al. (2004) a glutathione tem participação relevante na defesa antioxidante, no metabolismo e na regulação de eventos intracelulares tais como síntese protéica e proliferação celular. Estas propriedades da NAC podem ter contribuído para a melhora clínica dos cães DRC-T. Embora os DRC-T não tenham aumentado a TFG e, conseqüentemente, não tenha havido aumento da eliminação de toxinas urêmicas por meio de filtração glomerular, a NAC parece ter interferido positivamente na síndrome urêmica.

A proteinúria de origem renal compreende as decorrentes de alterações estruturais na barreira glomerular, que causam a passagem de uma quantidade maior de proteína em direção ao filtrado glomerular e as decorrentes da não reabsorção destas proteínas pelos túbulos proximais (GRAUER, 2009). White et al. (1988) demonstraram, em cães, uma alta correlação entre o valor de excreção de proteína urinária em 24 horas e a razão proteína/creatinina (U-P/C) de amostras de urinas aleatórias, fundamentando-se no fato de que a creatinina é produzida numa taxa constante, é livremente filtrada pelo glomérulo e não é significativamente secretada nem reabsorvida pelos túbulos renais. Jacob et al. (2003) mostraram que uma U-P/C maior que 1,0 em 45 cães com DRC foi associada com um maior risco de desenvolvimento de crise urêmica e morte em comparação com cães cujos valores de U-P/C eram menores que 1,0. Estes autores, portanto, concluíram que a determinação da U-P/C em cães com DRC de ocorrência natural pode ser usada como indicador prognóstico. Segundo Grauer (2007) valores da U-P/C normais estão entre 0,2 a 0,3 ou menores. Quando presente em cães, a proteinúria persistente com valores da U-P/C entre 0,4 e 0,5 ou superiores, descartada a possibilidade de proteinúria pré-renal ou pós-renal, pode ser considerada um sinal de doença renal crônica glomerular ou túbulo-intersticial. Nos animais do presente estudo os valores de U-P/C dos cães com DRC-C e DRC-T foram maiores do que os dos grupos N-C e N-T, e embora não tenha havido diferença significativa entre as médias houve influência significativa do fator doença. Outrossim, os valores observados são clinicamente significativos para o diagnóstico de proteinúria. O tratamento com NAC parece não influenciar a

proteinúria, como também observou Shimizu (2005), que obteve resultados semelhantes, em ratos com DRC induzida tratados com NAC por 120 dias via oral.

Em relação aos indicadores da função renal tubular, é de importância salientar que aumentos na EF de sódio e potássio são largamente influenciados por fatores que alteram a hemodinâmica renal e a velocidade do fluxo tubular (FINCO, 1991). A excreção de potássio ocorre passivamente por um gradiente eletroquímico favorável, mas a quantidade excretada é controlada para a manutenção do balanço corporal (FINCO, 1989). Em relação à EFNa durante o processo de evolução da DRC, para manter o balanço de sódio, os túbulos diminuem sua absorção, resultando em aumento da EFNa. Conforme avança a DRC e a TFG diminui ainda mais, o ajuste é realizado na porção final dos túbulos renais, que poderia elevar a EFNa até 2%. Quando essa resposta não é suficiente para manter o balanço de sódio em fases mais avançadas da doença, passa a ser necessário aumentar a rejeição do sódio nos túbulos proximais (ZATZ, 2000). A exemplo do que ocorre no controle de sódio, o mecanismo tubular compensatório é capaz de manter a homeostase do potássio até em estágios finais de DRC (CHEW; DIBARTOLA, 1989). No nosso trabalho observamos que as excreções fracionadas de sódio, potássio e fósforo foram influenciadas significativamente pelo fator doença, sendo maiores nos cães com DRC. As médias de excreção fracionada de sódio dos cães DRC-C e DRC-T foram significativamente maiores do que as dos N-C e N-T. Mas, as excreções fracionadas de potássio os grupos DRC-C e DRC-T só foram maiores quando comparadas à do grupo N-C. Isso pode ser justificado pelo fato de que no grupo N-T houve aumento significativo da EFk aos 15 dias em relação ao valor basal. Este aumento causou elevação da média geral do grupo. Em cães com DRC o aumento da excreção fracionada de fósforo ocorre devido ao hiperparatireoidismo secundário renal (FETTAMAN; REBAR, 2007). No entanto, no diagnóstico da DRC o aumento da excreção fracionada de fósforo tem menor valor diagnóstico em relação ao aumento da concentração sérica de creatinina devido à sua baixa relação qualitativa com a TFG; desse modo, a excreção fracionada de fósforo não é muito sensível e nem específica (FETTAMAN; REBAR, 2007). No presente trabalho as médias gerais da

EFP dos grupos N-C, N-T, DRC-C e DRC-T não diferiram significativamente entre si, fato que pode ser explicado pela variação muito grande entre os indivíduos (CV 76,04%).

A hipertensão arterial sistêmica em cães geralmente é secundária (ACIERNO; LABATO, 2005). Ela é uma das complicações cardiovasculares mais frequentemente reconhecidas da DRC em cães e gatos, sendo diagnosticada em 50 a 93% dos cães acometidos (COWGILL; KALLET, 1986). Em cães com doença glomerular a hipertensão arterial é detectada em 85% dos casos (BARTGES, 1996). A hipertensão sistêmica é identificada como um fator de risco expressivo para o desenvolvimento de doença renal terminal (TOTO et al., 1995; KLAG et al., 1996; SCHIFFRIN et al., 2007). Segundo o estudo desenvolvido por JACOB et al. (2003) a detecção da pressão arterial sistólica (PAS) aumentada por ocasião do diagnóstico inicial da DRC em cães esta associada com aumento dos riscos de ocorrência de crise urêmica, morte e declínio rápido da função renal. No presente estudo a PAS foi influenciada significativamente pelo fator doença, mas também houve interação entre tratamento e tempo, resultando em inconsistência dos resultados de comparação de médias. Do ponto de vista clínico, parece adequado afirmar que a PAS do DRC eram maiores do que a dos cães normais. Outro ponto a ser destacado por razões clínicas é referente à ação da NAC nos cães normais. Os dados representados na figura 3 (gráfico inferior) demonstram que todos os cães responderam com diminuição da pressão arterial detectada aos 15, 30, 45 e 60 dias de tratamento com NAC. O mesmo tipo de efeito, entretanto, não foi observado nos cães do grupo DRC-T. Song et al. (2005) estudaram o efeito da administração da NAC em ratos normais tratados com frutose, substância esta que induz aumento da pressão arterial e resistência à insulina. Observaram, então, que o grupo que recebeu frutose e NAC apresentou a PAS e a pressão arterial diastólica menores do que as do grupo que recebeu somente frutose. Em um estudo realizado por Rauchová et al. (2005) ratos saudáveis foram submetidos ao tratamento com N-nitro-L-arginina metil ester, e outro grupo ao tratamento com N-nitro-L-arginina metil ester e NAC. O grupo que recebeu a N-nitro-L-arginina metil ester e NAC apresentou pressões menores, evidenciando assim, o efeito

hipotensor do antioxidante NAC. Os autores atribuíram o efeito à provável redução das ERMO e ao aumento da vasodilatação por acréscimo da viabilidade de óxido nítrico no parênquima renal. Ainda, Boesgaard et al. (1993) demonstraram a ação da NAC na enzima conversora de angiotensina em ratos saudáveis que foram submetidos ao tratamento com o antioxidante NAC intravenoso. Este grupo, diferentemente do grupo placebo, apresentou redução da enzima conversora de angiotensina em 31% no plasma e 43% no parênquima renal. Já Shimizu (2005) submeteu ratos com DRC induzida, ao tratamento com NAC, via oral por 120 dias, e não observou diferença na pressão arterial dos animais tratados em relação aos animais controle. Semelhantemente, nossos resultados mostraram que a administração de NAC não causou redução da PAS em cães com DRC.

A anemia é um dos achados mais comuns em cães com DRC. Alguns artigos como o apresentado por King et al. (1992) atribuem o problema exclusivamente a diminuição das concentrações séricas de eritropoietina, contudo, a patogenia é mais complexa. Múltiplos fatores favorecem o desenvolvimento de anemia do tipo normocítica normocrômica, não regenerativa nos doentes renais crônicos. Dentre eles, estão incluídos (1) redução do tempo de vida do eritrócito, em parte devido à elevação das concentrações PTH e outras toxinas urêmicas, e (2) redução da concentração de glutathione eritrocitária, que induz diminuição da resiliência e aumento da fragilidade osmótica das células vermelhas (MACDOUGALL, 2001; LAPPIN, 2004; BURANAKARL et al., 2008). De fato, em nosso trabalho foi constatado que o grupo DRC-C, em comparação ao N-C, apresentou médias menores relativas ao número de hemácias. As análises das variáveis hemoglobina e hematócrito do DRC-C indicaram que as médias só foram significativamente menores quando comparadas ao grupo N-T. Estes resultados podem ser mais bem compreendidos se for observado que os três parâmetros eritrocitários foram influenciados significativamente pelo fator doença, mas também pelo fator tratamento. Ainda, no grupo N-T na comparação múltipla de médias observou-se que, valores das médias aos 60 dias se mostraram superiores aos valores da avaliação basal, no que se refere ao número de hemácias e ao valor de hematócrito. Embora, tenham sido encontradas algumas

diferenças estatísticas que podem ser explicadas pela doença renal (DRC-C) ou pela ação da NAC, deve ser salientado que nenhum dos cães avaliados, sadios ou com DRC, estavam em um quadro típico de anemia. Mas, de fato, os cães DRC-C já apresentavam parâmetros eritrocitários próximos aos limites inferiores do intervalo de normalidade (ANEXO 2). Outro ponto a ser ressaltado é que os cães do grupo N-T tinham parâmetros eritrocitários dentro do limite de normalidade e que mesmo com os aumentos, que podem ser relacionados à ação da NAC, os valores permaneceram dentro dos limites mencionados. De acordo com Chang et al. (1978), Cuzzocrea et al. (2001) e Grinberg et al. (2005) a NAC possui ação protetora aos eritrócitos de humanos e animais por sua ação: (1) antioxidante; (2) por ser precursora da glutatona; (3) por facilitar a entrada do oxigênio na célula; (4) por proteger a hemoglobina da oxidação; (5) facilitar a restauração do tiol celular e (6) pela ação de proteção das membranas biológicas. Estas propriedades podem justificar a elevação da contagem de hemácias e elevação da percentagem do hematócrito apresentado nos animais N-T do nosso estudo. Contudo, Güer et al. (1998) induziram estresse oxidativo em ratos e administraram o antioxidante NAC por via oral durante sete dias, na tentativa de proteger os eritrócitos, mas não houve diferença nas características eritrocitárias do grupo de animais tratados.

A lesão oxidativa da membrana dos eritrócitos pode causar formação de metahemoglobina, corpúsculos de Heinz, eritrócitos que se apresentam com a hemoglobina deslocada para uma porção da célula ou mesmo sem ela (CALDIN et al., 2005). Todas essas alterações podem resultar em redução da resiliência e fluidez e aumentar a taxa de destruição dos eritrócitos (TANG et al., 2007). Em estudo desenvolvido por Elias et al. (2004), foi possível demonstrar aumento da fragilidade osmótica eritrocitária em teste com concentrações decrescentes de solução salina, em sangue de gatos com IRC. Segundo Buranakarl et al. (2008) a fragilidade osmótica eritrocitária está diretamente relacionada ao grau de uremia e azotemia no paciente DRC. Porém, no presente trabalho, não foi demonstrada diferença entre os resultados dos testes de fragilidade osmótica eritrocitária de cães normais e cães com DRC. No estudo feito por King et al. (1992) em cães com IRC, também não detectado aumento da fragilidade osmótica.

Nos pacientes com DRC tem sido reportado a atividade do PTH como um estimulador quimiotático de leucócitos, porém as células podem apresentar deficiência em sua capacidade de ação (SHAUL et al., 2001; POLZIN et al., 2005; KRALOVA et al., 2009). O mecanismo responsável por esta ação deficiente dos leucócitos, principalmente dos neutrófilos no paciente DRC, não está bem esclarecido. São discutidos os seguintes fatores de influência: (1) deficiência de zinco; (2) aumento do cálcio intracelular; (3) anemia; (4) deficiência nutricional do paciente; e (5) o aumento do ferro (KRALOVA et al., 2009). Nossos dados mostraram que, embora dentro dos limites de normalidade, o número de leucócitos tendeu a ser maior nos DRC, mas só houve diferença significativa entre as médias do DRC-T e o N-C. Nos casos dos neutrófilos e linfócitos as diferenças não foram significativas, embora, assim como foi com os leucócitos totais, o fator doença tenha influenciado significativamente os resultados. Lustoza (2004) em seu estudo constatou o aumento da glutathione oxidada e da atividade enzimática eritrocitária superóxido-dismutase em cães com DRC, condições estas que indicam a presença do estresse oxidativo nestes pacientes. Segundo Lyn (2000) enfermidades que estão associadas com estresse oxidativo, nas quais ocorre a redução da glutathione intracelular, como a atividade viral do HIV, resulta em um aumento do processo de apoptose celular por injúria ao DNA da célula, e ainda ocorre depressão da glutathione, prejudicando assim a atividade de leucócitos, principalmente dos linfócitos. Desse modo, o uso de pró-farmacos de glutathione, como o antioxidante NAC, pode resultar em restabelecimento da glutathione intracelular (LYN, 2000; RAJU et al., 1994). A NAC demonstra um efeito benéfico em pacientes com HIV devido à sua capacidade antioxidante e restauração da glutathione intracelular, resultando nestes pacientes em aumento da glutathione intracelular, principalmente dos linfócitos, o que resulta em um aumento da contagem de leucócitos (MARLONI et al., 1993). Kaiser et al. (2006) realizaram um estudo com administração da NAC para pacientes com HIV e verificaram um aumento do número de leucócitos e, principalmente, de linfócitos quando comparado ao grupo de doentes HIV controle; resultados semelhantes aos relatados por Dröge et al. (1992).

Em relação às concentrações séricas de sódio e potássio, não são descritas alterações marcantes nos cães com IRC, já que os mecanismos de regulação do sódio e do potássio são preservados até os estágios avançados da DRC (CHEW; DIBARTOLA, 1989). No entanto, em um estudo realizado nos Laboratórios do Grupo de Pesquisa em Nefrologia e Urologia – UNESP – Jaboticabal (GPNUV)<sup>14</sup>, por Silva (2002), em cães com insuficiência renal crônica naturalmente adquirida, ficou demonstrado aumento significativo da excreção fracionada de sódio, e a diminuição significativa da concentração sérica deste íon. No nosso estudo foi constatado que o SNa não foi influenciado pelo fator doença, mas a média de SNa do N-T foi maior que a do N-C, indicando um possível efeito do antioxidante NAC encontrado somente nos cães saudáveis. Com relação ao SK, embora as médias gerais dos grupos não tenham diferido significativamente entre si, os cães do N-T tiveram aumento significativo da média aos 15 dias, sem redução significativa nos dias que se seguiram. Também no caso do potássio, não se observou efeito do NAC no grupo DRC-T.

Nos pacientes com DRC ocorre aumento do fósforo sérico e, conseqüentemente, estimulação da secreção de PTH caracterizando o quadro denominado hiperparatireoidismo secundário renal (POLZIN et al., 2005). Segundo estudo realizado por Nassar (2000), a presença de hiperfosfatemia foi constatada em 87% dos casos de cães com insuficiência renal crônica e o aumento da concentração sérica de PTH em 93%, observando-se correlação positiva entre os dois parâmetros. No nosso estudo não se observaram diferenças nas médias das concentrações séricas de fósforo, cálcio total ou cálcio iônico entre os grupos, evidenciando que os animais examinados ainda não se encontravam com déficit de excreção renal de fósforo ou de controle do cálcio. Entretanto, a exemplo do que ocorreu com outros eletrólitos, o cálcio total sérico aumentou no grupo N-T, com destaque significativo para a média obtida aos 15 dias. Neste caso especificamente, a média da concentração sérica de cálcio total

---

<sup>14</sup> GPNUV – Grupo de Pesquisa certificado pela UNESP e CNPq – coordenação Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marileda Bonafim Carvalho.

obtida aos 15 dias chegou a ultrapassar o limite superior de normalidade, mas 15 dias depois já estava semelhante ao valor basal.

Segundo Center (1992) devido ao aumento da atividade osteoclástica dos doentes renais crônicos, podemos encontrar uma elevação sérica da enzima fosfatase alcalina, que geralmente não excede de quatro a seis vezes ao seu valor máximo de normalidade. No presente trabalho não foi evidenciada diferença significativa das médias gerais entre os grupos N-C, N-T, DRC-C e DRC-T, e os valores obtidos, estavam dentro dos valores de referência (ANEXO 2). Como já mencionado, nossos pacientes não tiveram sinais indicativos clínicos ou laboratoriais para dar suporte a um quadro de hiperparatireoidismo secundário renal e suas consequências sobre o fígado.

## 6. CONCLUSÕES

A avaliação clínica e laboratorial de cães tratados com N-acetilcisteína na dose de 10mg/kg, V.O., b.i.d., durante 60 dias consecutivos permitiu as conclusões que se seguem.

1. A N-acetilcisteína pode diminuir a concentração sérica de creatinina de cães com doença renal crônica, sem modificar o *clearance* de creatinina, sugerindo interferência na geração da substância.
2. O tratamento de cães com doença renal crônica clinicamente estável com N-acetilcisteína resultou em melhora da ingestão de alimentos e da disposição para atividade física sem sinais clínicos ou laboratoriais de diminuição da função renal, hematopoiética ou hepática.
3. Do ponto de vista clínico, o fármaco não causou efeitos colaterais indesejáveis em cães saudáveis e em cães com doença renal crônica, clinicamente estável. Portanto, considerando a dosagem utilizada, não há contra-indicação para a prescrição do fármaco para cães em condições semelhantes.
4. Em cães saudáveis, o tratamento com N-acetilcisteína esteve associado com aumento das concentrações séricas de ureia, sódio, potássio e cálcio total e diminuição da pressão arterial sistólica. O tratamento também resultou em aumento do número de hemácias, do hematócrito e

da concentração de hemoglobina, além de aumentos não significativos da albumina sérica, peso corporal e apetite. Estes achados apontam para a possibilidade de que a N-acetilcisteína possa ser indicada para melhorar a condição clínica e a qualidade de vida de cães idosos, uma vez que os cães estudados tinham idade superior a 14 anos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACIERNO, M. J.; LABATO, A. Hypertension in Kidney disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Maryland Highths, v. 20, n. 4, p. 23-30, 2005.

BARROS, P. S.M.; ANGELOTTI, A. C.; NOBRE, F.; MORALES, A.; FANTONI, D. T.; BARROS, S. B. M. Antioxidant profile of cataractous english cocker spaniels. **Veterinary Ophthalmology**, Hoboken, v. 2, n.2, p. 83-86, 1999.

BARTGES, J. W. Hypertension and Kidney disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Medicine Practice**, New York, v. 26, n. 6, p. 1331-1345, 1996.

BERNABEU, A. S.; TRIANA, B. E. T.; CASANOVA, A. E.; PIÑERO, C. G. El Estrés Oxidativo en La Insuficiencia Renal Crônica. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas** , Habana, v. 23, n. 2, p. 118-120, 2004.

BILDIK, A.; KARGIN, F.; SEYREK, K.; PASA, S.; ÖZENSOY, S. Oxidative stress and non-enzymatic antioxidant status in dogs with visceral leishmaniasis. **Research in Veterinary Science**, Atlanta, v. 77, n. 1 p.63-66, 2004.

BUI, D. S. N-acetilcisteína protetora da membrana peritoneal na lesão provocada por solução de diálise hipertônica. **Dissertação de mestrado em medicina** - São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007, 71p.

BOESGAARD, S.; ALERSHVILE, H.; POULSEN, E.; CHRISTENSEN, H.; PETERSEN, D.; GIESE, J. N-acetyl cysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 265, n. 3, p. 1239-1244, 1993.

BURANAKARL, C.; TRISIRIROJ, M.; PONDEENANA, T.; TUNGIITPEANPONG, P.; JARUTAKANON, R.; PENCHOME, R. Relationships between oxidative stress markers and red blood cell characteristics in renal azotemic dogs. **Research in Veterinary Science**, Maryland Heights, v. 10, n. 2 p. 1010-103, 2008.

CALDIN, M.; CARLI, E.; TOMMASO, F.; TASCA, S.; PATRON, C.; LUBAS, G. A retrospective study of 60 cases of eccentrocytes in the dog. **Veterinary Clinical Pathology**, Oxford ,v. 34, n. 3, p. 224-231, 2008.

CARVALHO, W. F. Fragilidade Osmótica das Hemácias. In: **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-hematologia**. 2ª ed. Belo Horizonte: Coop. Editora Cultural Médica, 1978, cap. 32, p. 270 – 274.

CARVALHO, M. B. Semiologia do sistema urinário. In: FEITOSA, L. et al. **Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico**, 2º ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 09, p. 389-409.

CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina veterinária interna**. 3º ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 123.

CHANG, J. C.; VANDER HOEVEN, L., H.; HADDOX, C. H. Glutathione reductase in the red blood cells. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, Middleybury, v.8, n. 1, p. 23-29, 1978.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Diagnosis and pathophysiology of renal disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989. p. 1893-1961.

CHURCH, D. Drugs used in the management of respiratory diseases. In: **WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA**, 2006, Praga. **Proceedings...** Praga: World Small Animal Veterinary Association, 2006. p. 167-172.

CONESA, E. L.; VALERO, F.; NADAL, J. C.; FENOY, J. F.; LÓPEZ, B., ARREGUI, B. SALOM, M. G. N-acety-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Maryland Height, v. 281, n. 3, p. 730-737, 2001.

COWGILL, L.; KALLET, A. Systemic hypertension. In: KIRK, R. **Current veterinary therapy IX**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986. p. 360-364.

CUZZOCREA, S.; MAZZON, W.; DUGO, A.; SERRAINO, I.; CICCULO, A.; CENTORRINO, A.; CAPUTI, A. Protective effects of N-acetylcysteine on lung injury and red blood cell modification induced by cargeenan in the rat. **The of the Federation of American Society for Experimental Biology**, v. 15, n. 1, p. 1187-1200, 2001.

DHONT, A.; VANHOLDER, R.; BIESEN, V. W.; LAMIERE, N. The removal of uremic toxins. **Kidney International**, New York, v. 58, suppl. 76, p. S47-S58, 2000.

DIMARI, J.; MEGYESI, J.; UDVARHELYI, N.; PRINCE, P.; DAVIS, R., SAFIRSTEIN, R. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. **The American Physiological Society**, Bethesda, v. 25, n. 272, p. 292-297, 1997.

DIDONÉ, E. C.; CERSKI, C. T.; KALIL, A. N. N-acetilcisteína diminui a congestão hepática na lesão de isquemia e reperfusão – estudo experimental. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 191 – 196, 2002.

DRÖGE, W.; ECK, H. P.; MIHM S. HIV-induced cysteine deficiency and T-cell dysfunction – a rationale for treatment with N-acetylcysteine. **Immunology Today**, v. 13, v. 6, p. 211-214, 1992.

ELIAS, F.; LUCAS, S. R. R.; HAGIWARA, M. M.; KOGIKA, M. M.; MIRANDOLA, R. M. S. Fragilidade osmótica eritrocitária em gatos acometidos por hepatopatias e gatos com insuficiência renal crônica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 413-418, 2004.

FELDMAN, E. C. Disorders of the parathyroid glands. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4 ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1995. cap. 94, p. 1437-1461.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n.1, p. 61-68, 1997.

FETTMAN, M.; REBAR, A. Avaliação Laboratorial da Função Renal. In: THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, cap.21, p. 258-310.

FINCO, D. R. Applied physiology of the kidney. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995, p. 26-46.

FINCO, D. R.; BARSANTI, J. A. Clinical evaluation of renal function. In: KIRK R.W. **Current Veterinary Therapy**, Philadelphia: W.B. Saunders, 1989, p. 1123-1126.

FINCO, D. R. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v 52. n. 7, p. 1029-1032, 1991.

FISHBANE, S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Gainesville, v. 14, n. 3, p. 281-287, 2008.

GALLE, J. Oxidative stress in chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 16, n. 11, p. 233-235, 2001.

GENET, S.; RASOAHEB, K.; BAQUER, N.; KALE, K. Effects of free radicals on cytosolic creatine kinase activities and protection by antioxidant enzymes and sulfhydryl compounds. **Cellular and Molecular Life Sciences**. New York v. 210, n. 1-2, p. 23-28, 2000.

GUOYAO W.; FANG, Y, Z.; YANG, S. LUPTON, J.; TURNER, N. D. Glutathione metabolism and its implications for health. **The Journal of Nutrition**, Pennsylvania, v. 134, n. 3, p. 489-492, 2004.

GÜER, J.; ÖZGÜENES, H.; NEAL, R.; SPTIZ, R. D.; ERÇAL, N. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. **Toxicology**, Reston, v. 128, n. 3 , p. 181-189, 1998.

GRACE, S. F. Infecção pelo vírus da imunodeficiência felina. In: NORSWORTHY G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**, 2 ed. Baureri: Manole, 2004, p. 244-247.

GRAUER, G.F. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**. New York, v. 37, n. 2, p.283 - 295, 2007.

GRAUER, G. F. Diagnosis, management of hypertension, proteinúria in dogs with chronic renal disease. **DVM Newsmagazine**, *Cleveland, Ohio-USA, April 2009*. Disponível em: < <http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/Medicine/Diagnosis-management-of-hypertension-proteinuria-i/ArticleStandard/Article/detail/591639?contextCategoryId=45705> >. Acesso em 01/07/09.

GRINBERG, L.; FIBACH, E.; AMER, J.; ATLAS, D. N-acetylcysteine amide, a novel cell-permeating thiol, restores cellular glutathione and protects human red blood cells from oxidative stress. **Free Radical Biology & Medicine**, Oxford ,v. 38, n. 1, p. 136-145, 2005.

HAASE, M.; FIELIZ, A. H.; RATNAIKE, S.; READE, M. C.; BAGSHAW, M. S.; DRAGUN, D.; BELLOMO, R. N-acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, n. 23, v. 5, p. 1581-1587, 2008.

HEYMAN, S. N.; GOLDFARB, M.; SHINA, A.; KARMELL, F.; ROSEN, S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. **Kidney International**, New York, v. 63, p. 634-641, 2003.

HOFFMAN, U.; FISCHEREDER, W.; KRÜGER, W.; KRÄMER, K. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. **Journal of the American Society of Nephrology**, Gainesville, v.15, .n. 2, 407-410, 2004.

IRIS. International Renal Interest Society. **Staging Chronic Kidney Disease (CKD) 2006**. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS%20A4%20Poster.pdf>>. Acesso em 10/08/2009.

IZZEDINE, H.; GUERIN, V.; LAUNAY, V.; BERNAD, M.; DERAY, G. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford , v. 16, v., p. 1314-1315, 2001.

JACOB, F. POLZIN, D. J. OSBORNE, C. A. NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C. ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; SWANSON, L. L. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003.

KAISER, J. D.; CAMPA, A., M.; ONDERCIN, J. P.; LEOUNG, G. S.; RICHARD, P. F.; BAUM, M. K. Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected individuals on highly active antiretroviral therapy: A prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.42, n. 5, p. 523-528, 2006.

KING, L. G.; GIGER, U.; DISERENS, D.; NAGODE, L. A. Anemia of chronic Renal Failure in dogs, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Rick Skewes, v. 6, n. 5, 1992.

KLAG, M. J.; WHELTON, P. K.; RANDELL, B. L.; NEATON, J. D.; BRANCATI, F. L.; FORD, C. E.; SHULMAN, N. B.; STAMLER, J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. **The New England Journal of Medicine**, Baltimore, v. 334, p. 13-18, 1996.

KNUDSEN, C. A.; TAPPEL, AL. L.; NORTH, J. A. Multiple antioxidants protect against heme protein and lipid oxidation in kidney tissue. **Free Radical Biology & Medicine**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 165-173, 1996.

KRALOVA. S.; LEVA, L.; TOMAN, M. Polymorphonuclear function in naturally occurring renal failure in dogs. **Veterinarni Medicina**, Czech, v. 54, n. 5, p. 236-243, 2009.

LAPPIN, R. M. Poliúria e Polidipsia: Visão Geral e Plano de Diagnóstico. In: LAPPIN, R. M. et al. **Segredos em medicina interna felina**. São Paulo: Artmed, 2004, cap. 39, p. 225-241.

LAURINDO, F. R. M. Desequilíbrio Redox. Resposta Cardiovascular à lesão da aterosclerose. **Endotélio e Doenças Cardiovasculares**. Da Luz L. P., Laurindo, Chagas CPA, São Paulo: Atheneu. 2003, cap. 8, p. 97-113.

LESSIO, C. Avaliação da expressão da óxido nítrico sintase e da síntese de óxido nítrico em cultura de células da artéria renal de ratos tratados com ciclosporina A e/ou N-acetilcisteína. **Dissertação de Mestrado Medicina Nefrologia** – Universidade Federal de São Paulo, 74p.

LOCATELLI, F.; CANAUD, B.; ECKARDT, K. U.; STENVINKEL, P.; WANNER, C., ZOCCATLI, C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 18, n. 7,p. 1272-1280, 2003.

LUCIAK, M. Antioxidants in the treatment of patients with renal failure. **Annales Academiae Medicae Bialostocensis, Roczniki Akademii Medycznej Białymstoku**, v. 49, Suppl 1. 2004. Disponível em: <http://www.sanum-per-aquam.de/pdfs/spa-study-alkaline-04.pdf> . Acesso em: 01/08/09.

LUSTOZA, M. D. Avaliação do estresse oxidativo em cães com insuficiência renal crônica e anemia. **Dissertação de mestrado em medicina veterinária** – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica. 2004, 91p.

LYN, P. N. D. Nutrients and HIV: Part Three – N-acetylcysteine, Alpha-Lipoic Acid, L-Glutamine, and L- Carnitine. **Alternative Medicine Review**, Indena , v. 5, n. 4, p. 290-302.

MARLONI, W.; RIVABENE, R.; SANTINI, M. T.; DONELLI, G. N-acetylcysteine inhits apoptosis and decreases viral particles in HIV – chronically infected. **Federation of American Society for Experimental Biology**, v. 3, n. 5, p. 327-375, 1993.

MACDOUGALL, R. C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. **Kidney International**, New York, v. 59, suppl 78, p. S67-S72, 2001.

MAZZON, E.; BRITTI, D.; SARRO, A.; CAPUTI, A. P., CUZZOCREA, S. Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. **European Journal of Pharmacology** , v. 424, n. 1, p. 75 – 83, 2001.

NASSAR. P. L. Avaliação da concetração sérica de paratormônio intacto (PTHi), pelo método imunofluorométrico, em cães hígdos e cães com insuficiência renal crônica em hiperazotemia. São Paulo 2000. 93f. **Dissertação de mestrado em**

**medicina veterinária** – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

NATH, K. A.; SALAHUDEEN, A. K. Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. **The Journal of Clinical Investigation**, Hamilton Walk, v. 86, n.4, p. 1179-1192, 1990.

NISTALA, R.; CONNELL, W. A.; SOWERS, R. J. Antioxidant & Redox Signaling. **National Institutes of Health**, Bethesda, v. 12, n. 12, p. 2047-2089, 2008.

NICHOLS, R. Polyuria and Polydipsia. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, New York, v. 31, n. 5, p. 833, 2001.

PAPICH, M. G. **Saunders Handbook of Veterinary Drugs**. 2º edition, St. Louis: Elsevier, 2007, p. 05-06.

PLUMB, D. C. Acetylcysteine, In: Plumb's **Veterinary Drug Handbook**, 5 ed. Ames: Blackwell Publishing, 2005, p. 9-10.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Dietary Management of Canine Renal Failure. In: BREITSCHWERDT, E. B. **Nephrology and urology**, 1 ed. New York: Churchill Livingstone, 1986. p. 151-176.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000, cap 134, p. 1634-1662.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2005, cap. 260, p. 1756-1785.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: William & Wilkins, 1995.

RAUCHOVÁ, H.; PECHANOVÁ, O.; KUNES, J.; VOKURKOVÁ, M.; DOBESOVÁ, Z.; ZICHA, J. Chronic N-acetylcysteine administration prevents development of hypertension in N-nitro-L-arginine methyl Ester-treated rats: the role of reactive oxygen species. **Kidney International**, New York, v. 63, p. 634-341, 2005.

RAJU, P. A. HERZENBERG, L. A.; HERZENBERG, M.; ROEDER, M. Glutathione precursor and antioxidant activities of N-acetylcysteine and oxohiazolidine carbocylate compared in in vitro studies of HIV replication. **Research AIDS and Humans Retroviruses**, v. 10, n. 3, p. 961-967, 1994.

REHMAN, T.; FOUGHT, J.; SOLOMON, R. N-acetylcysteine effect on serum creatinina and cystatin C levels in CKD Patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Gainesville, v. 14, n. 3, p. 1610-1614, 2008.

RIDGWAY, M. D. Doença hepática induzida por fármacos. In: LAPPIN, R. M. et al. **Segredos em medicina interna de felinos**. São Paulo: Artmed, 2004. cap 34, p. 201-203.

ROSS, L. Hypertension and chronic renal failure. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)**, Bristol, v. 7, n. 3, p. 221-226, 1992.

RUBIN S. I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**. New York, v. 27, n. 6, p.1331–1354, 1997.

SCOTT, A. N. D. Oxidative stress and chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, New York, v. 38, n. 1, p. 157-166, 2008.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. E. Chronic Kidney Disease. **Circulation Research**, Dallas, v. 116, p. 85-97, 2007.

SENIOR, D. F. Doenças do sistema urinário, In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**, 1 ed. São Paulo: Editora Rocca, 2001. p. 914-622.

SHAUL, G.; MASSARY, S.; SMORGORZEWSKI, M. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. **Kidney International**, New York, v. 59, S-195-196, 2001.

SHIMIZU, M. H. M. A N-acetilcisteína atenua a progressão da doença renal crônica. **Tese de doutorado em medicina** – Universidade de São Paulo USP. Faculdade de Medicina Ribeirão Preto. Departamento de Clínica Médica. 2005, 105p.

SULIMAN, M. E.; BÁRÁNY, P.; DIVINO FILHO, J. C.; QURESHI, A. R.; STENVINKEL, P.; HEIMBÜRGER, O.; ANDERSTAM, B.; LINDHOLM, B.; BERGSTRÖM, J. Influence of nutritional status on plasma and erythrocyte sulphur amino acids, sulph-hydryls, and inorganic sulphate in end-stage renal disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 1050-1056, 2002.

SILVA, S.R.R. Pressão arterial e sua relação com a homeostase de sódio em cães com insuficiência renal crônica. 2002. **Disertação de mestrado em medicina veterinária** – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal 2002.

SONG, D.; HUTCHINGS, S.; PANG, C. Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **The European Journal of Pharmacology**, Oxford, v 508, n. 3, p. 205-210, 2005.

TANG, X.; XIA, Z; YU, J. An experimental study of hemolysis induced by onion (*Allium cepa*) poisoning in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, Oxford, v. 31, p. 143-149, 207.

TEPEL, M.; GIET, M, V. D.; SCHUWARFELD, C.; LAUFER, U. Prevention of radiographic-contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. **The New England Journal of Medicine**, Baltimore, v. 343, n.3 p. 180-184, 2000.

TILLEY, L. Diagnosing and treating hypertension (Proceedings): **CVC** Cleveland, Ohio-USA, Out 2008. Disponível em: <  
<http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/Medicine/Diagnosing-and-treating-hypertension-Proceedings/ArticleStandard/Article/detail/588617> >. Acesso em: 01/08/2009.

TOTO, R. D.; MITCHELL, H. C.; SMITH, R. C.; LEE, H. C.; MCINTIRE, D.; PETTINGER, W. A. Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. **Kidney International**, New York, v. 48, p. 851-589, 1995.

VANHOLDER. R.; LAECKE S. V. What is new in uremic toxicity?. **Pediatric Nephrology**. New York, v. 23, n. 8, p. 1211-1221, 2008.

VATTIMO, M. F.; PINTO, C. F.; WATANABE, M.; DEZOTI, C.; SHIBUYA, C. A.; NEIVA, L. Hiperhidratação ou NAC na prevenção da insuficiência renal aguda induzida por contraste iodado em ratos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia. Salvador-BA, 18 a 22 de setembro de 2004.

VINCENZINI, M. T.; FAVILLI, F.; IANTOMAS, T. Glutathione mediated transport across intestinal brush-border membranes. **Biochimica et Biophysica Acta**, Oxford, v. 942, n. 1, p 107-44, 1988.

WHITE, V.; FASS, G.; BONE, J. M. Renal pathology and proteinúria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. **The Quarterly Journal of Medicine**, Liverpool v. 67, n. 1, p. 343-354, 1988.

ZAFARULLAH, M.; LI, W. Q.; SYLVESTER J.; AHMAD, M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. **Cellular and Molecular Life Sciences**. New York, v. 60, n.1, p. 6 - 20, 2003.

ZATZ, R. Insuficiência renal crônica. In: ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Atheneu, 2000 p. 283-297.

## ANEXO 1

**Soluções para o Teste de Fragilidade Osmótica Eritrocitária****Solução 1 – Solução salina tamponada estoque**

Cloreto de sódio	18,0g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	2,73g
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> – 2H <sub>2</sub> O	0,48g
Água destilada q. s. p	200,00mL

**Solução 2 – Solução salina tamponada a 1%**

Solução de estoque	10,0mL
Água destilada q. s. p.	100,0mL

**ANEXO 2.** Valores de Referência para os parâmetros eritroleucocitário e plaquetários da espécie canina. UNESP-Jaboticabal, 2010.

<b>Parâmetros Eritroleucocitários e Plaquetários para Espécie Canina</b>	
<b>HE (X10<sup>6</sup>/uL)</b>	5,5-8,5
<b>LE (X10<sup>3</sup>/uL)</b>	6-18
<b>HB (g/dL)</b>	12-18
<b>HT (%)</b>	37-55
<b>VGM (fL)</b>	60-77
<b>HGM (pg)</b>	19-23
<b>CHGM (d/dL)</b>	31-34
<b>Contagem Diferencial (%)</b>	
<b>BAS.</b>	00-01
<b>EOS.</b>	2-10
<b>BAST.</b>	0-3
<b>SEG.</b>	60-77
<b>LINF.</b>	13-30
<b>MON.</b>	3-10
<b>Fórmula Leucocitária Absoluta (X10<sup>3</sup>/uL)</b>	
<b>BAS.</b>	0-0
<b>EOS.</b>	0,12-1,8
<b>SEG.</b>	3,6-13,8
<b>BAST.</b>	0-0,5
<b>LINF.</b>	0,72-5,4
<b>MON.</b>	0,18-1,8
<b>PLAQUETAS (X10<sup>3</sup>/uL)</b>	180-400
<b>Parâmetros Bioquímicos para Espécie Canina</b>	
<b>Ureia (mg/dL)</b>	15-65
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,5-1,5
<b>Sódio (mmol/L)</b>	146-156
<b>Potássio (mmol/L)</b>	3,5-5,1
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	2,2-5,5
<b>Cálcio Total (mg/dL)</b>	8,6-11,2
<b>Proteína Total (g/dL)</b>	5,9-7,9
<b>Albumina (g/dL)</b>	2,6-4,0
<b>ALT (U/L)</b>	10-88
<b>F.A. (U/L)</b>	20-150

Referências dos valores Bioquímicos e Hematológicos - Kaneko, J. J. & Cornelius. C.E. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 4ed. Academic Press, San Diego - CA., 1989, 932p.

Feldman, B.F.; Zink, J.G.; Jain, N.C. Schalm's Veterinary Hematology. 5ed. Lippincott Williams, Philadelphia, 2000, 1344p.

Meyer, Coles e Rich. Medicina de Laboratório Veterinária. Interpretação e Diagnóstico. São Paulo: Roca, 1995, 308p.